

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2008.06.26	(73) Titular(es): OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. 9, KANDA-TSUKASACHO 2-CHOME, CHIYODA- KU TOKYO 101-8535 JP
(30) Prioridade(s): 2007.06.26 JP 2007167207	
(43) Data de publicação do pedido: 2011.10.12	
(45) Data e BPI da concessão: 2013.09.04 211/2013	(72) Inventor(es): KAZUMI KONDO JP YASUHIRO MENJO JP TAKAHIRO TOMOYASU JP SHIN MIYAMURA JP YUSO TOMOHIRA JP
	(74) Mandatário: JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE BENZAZEPINA ÚTEIS COMO ANTAGONISTAS DA VASOPRESSINA**

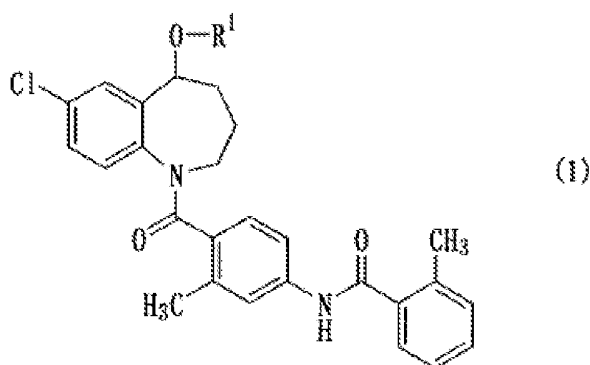
(57) Resumo:

PRESENTE INVENÇÃO DISPONIBILIZA UM COMPOSTO BENZAZEPINA QUE PODE MANTER DURANTE UM LONGO PERÍODO DE TEMPO O NÍVEL SANGUÍNEO DE TOLVAPTANO CONSEGUINDO FORNECER OS EFEITOS FARMACÊUTICOS DESEJADOS. O COMPOSTO BENZAZEPINA DA PRESENTE INVENÇÃO ENCONTRA-SE REPRESENTADO PELA FÓRMULA GERAL (1), EM QUE R1 REPRESENTA UM GRUPO $\text{¿CO-(CH}_2\text{)N-COR}_2$ (EM QUE N É UM INTEIRO DE 1 A 4, E R2 É (2-1) UM GRUPO HIDRÓXILO; (2-2) UM GRUPO ALCOXI INFERIOR EVENTUALMENTE SUBSTITUÍDO COM UM GRUPO HIDRÓXILO, UM GRUPO ALCANOÍLO INFERIOR, UM GRUPO ALCANOILOXI INFERIOR, UM GRUPO ALCOXICARBONILOXI INFERIOR, UM GRUPO CICLOALQUILOXICARBONILOXI, OU 5-METIL-2-OXO-1,3- DIOXOL-4-IL; OU (2-3) UM GRUPO AMINO EVENTUALMENTE SUBSTITUÍDO COM UM GRUPO HIDRÓXI-ALQUILO INFERIOR), OU ANÁLOGO.

Resumo

"Derivados de benzazepina úteis como antagonistas da vasopressina"

A presente invenção disponibiliza um composto benzazepina que pode manter durante um longo período de tempo o nível sanguíneo de tolvaptano conseguindo fornecer os efeitos farmacêuticos desejados. O composto benzazepina da presente invenção encontra-se representado pela fórmula geral (1), em que R^1 representa um grupo $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{COR}^2$ (em que n é um inteiro de 1 a 4, e R^2 é (2-1) um grupo hidróxilo; (2-2) um grupo alcoxi inferior eventualmente substituído com um grupo hidróxilo, um grupo alcanoílo inferior, um grupo alcanoiloxi inferior, um grupo alcoxicarboniloxi inferior, um grupo cicloalquiloxicarboniloxi, ou 5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il; ou (2-3) um grupo amino eventualmente substituído com um grupo hidróxi-álquilo inferior), ou análogo.



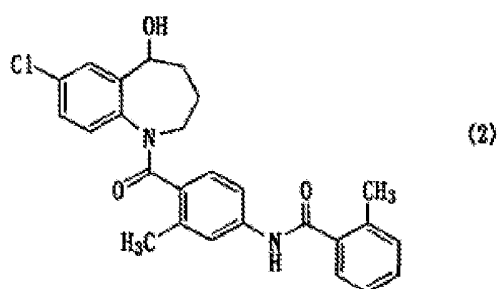
Descrição

"Derivados de benzazepina úteis como antagonistas da vasopressina"

A presente invenção diz respeito a um novo composto de benzazepina e a uma preparação farmacêutica.

Antecedentes da Invenção

O tolvaptano representado pela fórmula (2) seguinte é um composto conhecido e é revelado, por exemplo na patente US N° 5,258,510 (Exemplo 1199).



O tolvaptano é conhecido por ser útil como um antagonista da vasopressina que possui uma eficácia aquarética (Circulation, 107, p. 2690-2696 (2003)). Contudo, devido à sua baixa solubilidade em água, o tolvaptano possui problemas na medida em que é pouco absorvido pelo tracto gastrointestinal, e a sua forma farmacêutica e via de administração possuem limitações. Do ponto de vista do tratamento médico tem-se desejado o desenvolvimento de um novo fármaco que possa manter durante um longo período de tempo o nível sanguíneo de tolvaptano disponibilizando os efeitos farmacêuticos desejados.

A US5622947A diz respeito a antagonistas da vasopressina e descreve ésteres de metionina e de valina do tolvaptano.

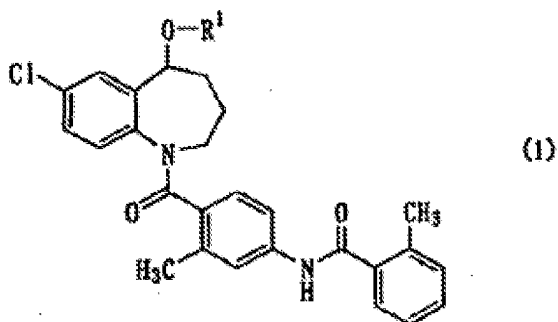
Descrição Detalhada da Invenção

Um objectivo da presente invenção é disponibilizar um novo composto de benzazepina que possui propriedades excelentes, tais como a manutenção de um nível sanguíneo de tolvaptano durante um longo período de tempo permitindo disponibilizar os efeitos farmacêuticos desejados.

Os presentes inventores efectuaram uma investigação de elevado custo para ultrapassar o problema acima e como resultado verificaram que compostos de benzazepina representados pela fórmula geral (1) possuem propriedades excelentes, tais como a manutenção dos efeitos farmacêuticos do princípio activo tolvaptano durante um longo período de tempo no corpo. A presente invenção foi realizada com base nas constatações acima.

A presente invenção disponibiliza os compostos benzazepina seguintes, e preparações farmacêuticas contendo os compostos apresentados nos itens 1 a 4 abaixo.

Item 1. Um composto benzazepina representado pela fórmula geral (1)



em que R¹ é um grupo de (1-1):

(1-1) um grupo $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{COR}^2$ em que n é um inteiro de 1 a 4, R^2 é (2-1) um grupo hidróxilo; (2-2) um grupo alcóxi C_{1-6} substituído opcionalmente com um grupo hidróxilo, um grupo alcanoóilo C_{2-6} , um grupo alcanoíloxi C_{2-6} , um grupo alcóxicarboníloxi inferior em que o resíduo alcóxi é um grupo alcóxi C_{1-6} linear ou ramificado, um grupo cicloalquiloxicarboníloxi, ou 5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il; ou (2-3) um grupo amino opcionalmente substituído com um grupo hidróxialquílico, ou um seu sal.

Item 2. O composto de acordo com o Item 1, em que na fórmula (1), R^1 é um grupo $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ em que n é um número inteiro de 1 a 4, ou um seu sal.

Item 3. Uma preparação farmacêutica compreendendo o composto benzazepina do item 1, ou um seu sal farmacologicamente aceitável, e um diluente farmacologicamente aceitável e/ou veículo.

Item 4. A preparação farmacêutica de acordo com o item 3 que é utilizada como um vasodilatador, fármaco hipotensivo, agente aquarético, ou um inibidor da agregação plaquetária.

Exemplos específicos dos grupos na fórmula geral (1) são os seguintes.

Nesta especificação, o termo "inferior" diz respeito a " C_{1-6} ", a não ser que especificado de outro modo.

Exemplos de grupos alcanoóilo C_{2-6} incluem grupos alcanoóilo C_{2-6} lineares ou ramificados, tais como grupos acetilo, n-propionilo, n-butirilo, isobutirilo, n-pentanoóilo, terc-butilcarboxilo, e n-hexanoóilo.

Exemplos de grupos alcanoíloxi C_{2-6} incluem grupos alcanoíloxi C_{2-6} lineares, ou ramificados, tais como grupos

acetilóxi, n-propionilóxi, n-butililóxi, isobutililóxi, n-pentanoilóxi, terc-butilcarboniloxi, e n-hexanoilóxi.

Exemplos de grupos alcóxicarboniloxi inferiores incluem grupos alcoxicarboniloxi, em que o resíduo alcóxi é um grupo alcóxi C_{1-6} linear, ou ramificado, tal como metóxicarboniloxi, etóxicarboniloxi, n-propóxicarboniloxi, isopropoxicarboniloxi, N-butóxicarboniloxi, isobutóxicarboniloxi, terc-butóxicarboniloxi, sec-butóxicarboniloxi, n-pentiloxicarboniloxi, neopentiloxicarboniloxi, n-hexiloxicarboniloxi, isoheptiloxicarboniloxi, e 3-metilpentiloxicarboniloxi.

Exemplos de grupos cicloalquilóxicarboniloxi incluem grupos cicloalquilóxicarboniloxi em que o resíduo cicloalquilo é um grupo cicloalquilo C_{3-8} , tal como um grupo ciclopropiloxicarboniloxi, ciclobutiloxicarboniloxi, ciclopentiloxicarboniloxi, ciclohexiloxicarboniloxi, cicloheptiloxicarboniloxi, e ciclooctiloxicarboniloxi.

Exemplos de grupos cicloalquilcarbonil incluem grupos cicloalquilcarbonilo, em que o resíduo cicloalquilo é um grupo cicloalquilo C_{3-8} , tal como ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, cicloheptilcarbonil, e ciclooctilcarbonilo.

Exemplos de grupos alcóxi C_{1-6} incluem grupos alcóxi C_{1-6} lineares, ou ramificados, tal como metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, n-butóxi, isobutóxi, terc-butóxi, sec-butóxi, n-pentilóxi, isopentilóxi, neopentilóxi, n-hexilóxi, isoheptilóxi, e 3-metilpentilóxi.

Exemplos de grupos hidróxi-alquilo C_{1-6} incluem grupos alquilo C_{1-6} lineares, ou ramificados possuindo um a três grupos hidróxi, tal como hidróximetil, 2-hidróxietil, 1-hidróxietil, 3-hidróxipropil, 2,3-dihidróxipropil, 4-hidróxibutil, 3,4-dihidróxibutil, 1,1-dimetil-2-hidróxietil, 5-hidróxipentil, 6-hidróxiheptil, 3,3-dimetil-

3-hidróxi-propil, 2-metil-3-hidróxi-propil, e 2,3,4-trihidróxi-butil.

Exemplos de grupos alquilo C_{1-6} incluem grupos alquilo C_{1-6} lineares, ou ramificados, tais como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo, e 3-metilpentil.

Exemplos de átomos de halogéneo incluem flúor, cloro, bromo, e iodo.

Exemplos de grupos alquilamino C_{1-6} incluem grupos amino substituídos com um ou dois grupos alquilo C_{1-6} lineares ou ramificados, tais como metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, terc-butilamino, n-pentilamino, n-hexilamino, dimetilamino, dietilamino, di-n-propilamino, di-n-butilamino, di-n-pentilamino, di-n-hexilamino, N-metil-N-etilamino, N-etil-N-n-propilamino, N-metil-N-n-butilamino, e N-metil-N-n-hexilamino.

Exemplos de grupos alcóxicarbonilo inferiores incluem grupos alcóxicarbonilo, em que o resíduo alcóxi é um grupo alcóxi C_{1-6} linear ou ramificado, tal como metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, n-propóxicarbonilo, isopropóxicarbonilo, n-butóxicarbonilo, isobutóxicarbonilo, terc-butóxicarbonilo, sec-butóxicarbonilo, n-pentilóxicarbonilo, neopentilóxicarbonil, n-hexiloxicarbonil, isohexiloxicarbonilo, e 3-metilpentilóxicarbonilo.

Exemplos de anéis heterocíclicos saturados de 6 membros formados através da ligação de R^3 e R^4 um ao outro, conjuntamente com o átomo de azoto ao qual se encontram ligados R^3 e R^4 , directamente através de um átomo de azoto ou de oxigénio incluem piperazina, piperidina, morfolina e semelhantes.

Exemplos de grupos hidróxi-alcóxi C_{1-6} incluem grupos hidróxi-alcóxi que possuem um a dois grupos hidróxi, sendo

o resíduo alcóxi um grupo alcóxi C_{1-6} linear ou ramificado, tal como hidróximetóxi, 2-hidróxietóxi, 1-hidróxietóxi, 3-hidróxipropóxi, 4-hidróxibutóxi, 5-hidróxipentilóxi, 6-hidróxihexilóxi, 1,1-dimetil-2-hidróxietóxi, e 2-metil-3-hidróxipropoxi.

Exemplos de grupos alquilcarbonil incluem grupos alquilcarbonil em que o resíduo alquílico é um grupo alquilo C_{1-20} linear, ou ramificado, tal como metilcarbonil, etilcarbonil, n-propilcarbonil, isopropilcarbonil, n-butilcarbonil, isobutilcarbonil, terc-butilcarbonil, sec-butilcarbonil, n-pentilcarbonil, isopentilcarbonil, neopentilcarbonil, n-hexilcarbonil, isohexilcarbonil, 3-metilpentilcarbonil, n-heptilcarbonil, n-octilcarbonil, n-nonilcarbonil, n-decilcarbonil, n-undecilcarbonil, n-dodecilcarbonil, n-tridecilcarbonil, n-tetradecilcarbonil, n-pentadecilcarbonil, n-hexadecilcarbonil, n-heptadecilcarbonil, n-octadecilcarbonil, n-nonadecilcarbonil, e n-icosilcarbonil.

Exemplos de grupos arilcarbonil incluem fenilcarbonil, (1- ou 2-)naftilcarbonil, e semelhantes.

Exemplos de grupos furfurilcarbonilo incluem (2-ou 3-)furilcarbonilo.

Exemplos de grupos alcóxicarbonil inferiores alquilo inferior incluem grupos alcóxicarbonilalquil em que o resíduo alquilo é um grupo alcóxi C_{1-6} de cadeia linear ou ramificada e o resíduo alquílico é um grupo alquilo C_{1-6} linear ou ramificado, tal como metóxicarbonilmetil, etóxicarbonilmetil, 2-metóxicarboniletil, 2-etóxicarboniletil, 1-etóxicarboniletil, 3-metóxicarbonilpropil, 3-etóxicarbonilpropil, 4-etóxicarbonilbutil, 5-isopropóxicarbonilpentil, 6-n-propóxicarbonilhexil, 1,1-dimetil-2-n-butóxicarboniletil, 2-metil-3-terc-butóxicarbonilpropil, 2-n-pentiloxicarboniletil, e n-hexiloxicarbonilmetil.

Exemplos de grupos carboxi-alquilo C_{1-6} incluem grupos carbóxi alquilo em que o resíduo alquílico é um grupo alquilo C_{1-6} linear ou ramificado, tal como carbóximetil, 2-carbóxietyl, 1-carbóxietyl, 3-carbóxiethyl, 4-carbóxiethyl, 5-carbóxiethyl, 6-carbóxiethyl, 1,1-dimetil-2-carbóxietyl, e 2-metil-3-carbóxiethyl.

Exemplos de grupos alcóxi C_{1-6} fenilo incluem grupos alcóxi-fenilo em que o resíduo alcóxi é um grupo alcóxi C_{1-6} linear ou ramificado, tal como metóxi-fenil, etóxi-fenil, n-propóxi-fenil, isopropóxi-fenil, n-butóxi-fenil, isobutóxi-fenil, terc-butóxi-fenil, sec-butóxi-fenil, n-pentilóxi-fenil, isopentilóxi-fenil, neopentilóxi-fenil, n-hexilóxi-fenil, isohexilóxi-fenil, e 3-metilpentilóxi-fenil.

Exemplos de grupos alquiltio C_{1-6} incluem grupos alquiltio C_{1-6} lineares, ou ramificados, tais como metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, terc-butiltio, n-pentiltio, e n-hexiltio.

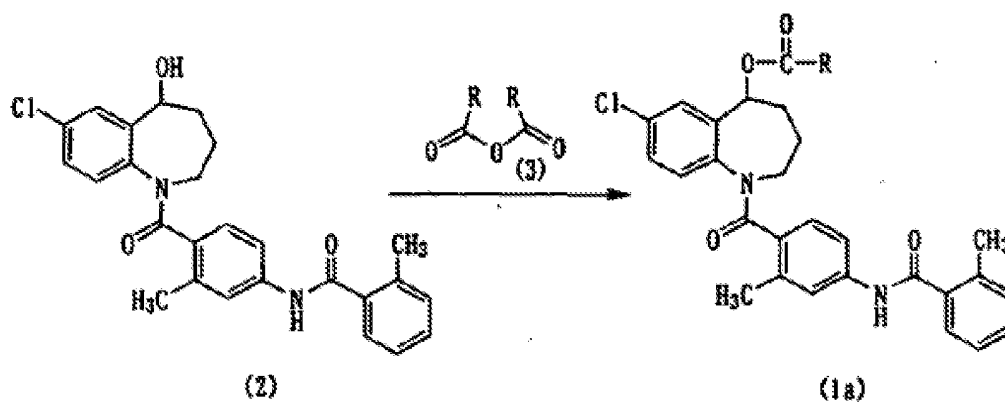
Exemplos de aminoácidos ou resíduos peptídicos incluem resíduos de aminoácidos, tais como alanilo, fenilalanilo, sarcosilo, valilo, leucilo, isoleucilo, prolilo, N-etilglicilo, N-propilglicilo, N-isopropilglicilo, N-butilglicil, N-terc-butilglicil, N-pentilglicil, N-hexilglicil, N,N-dietilglicil, N,N-dipropilglicil, N,N-dibutilglicil, N,N-dipentilglicil, N,N-di-hexilglicil, N-metil-N-etilglicil, N-metil-N-propilglicil, N-metil-N-butilglicil, N-metil-N-pentilglicil, e N-metil-N-hexilglicil, e resíduos peptídicos, tais como sarcosil-glicil, glicil-glicil, glicil-sarcosil, sarcosil-sarcosil, alanil-glicil, fenilalanil-glicil, fenilalanil-fenilalanil, glicil-glicil-glicil, N-etilglicil-glicil, N-propilglicil-glicil, N,N-dimetilglicil-glicil, N,N-dietilglicil-glicil, N-metil-N-etilglicil-glicil, sarcosil-glicil-glicil, N-etilglicil-glicil-glicil e N,N-dimetilglicil-glicil-glicil.

Exemplos de grupos protectores para os aminoácidos e péptidos incluem aqueles geralmente utilizados para proteger grupos amino de aminoácidos ou péptidos, tais como terc-butóxicarbonilo, benzilóxicarbonilo, fluorenilmetóxicarbonil, e acetilo.

Os compostos benzazepina representados pela fórmula geral (1) podem ser preparados, através de vários métodos; por exemplo, através de processos de acordo com os seguintes Esquemas Reacionais.

Entre os compostos benzazepina representados pela fórmula geral (1) ou os seus sais, o Composto (1a) em que R^1 é um grupo de (1-1) acima pode ser preparado a partir de tolvaptano de fórmula (2) de acordo com o Esquema Reaccional 1, 2, ou 3.

Esquema Reaccional 1



em que R é $-(CH_2)_n-COR^7$ (em que n e R^7 são definidos como acima),

$(CH_2)_m-NR^3R^4$ (em que m , R^3 e R^4 são definidos como acima),

$-(CH_2)_p-O-CO-NR^5R^6$ (em que p , R^5 e R^6 são definidos como acima),

$-(CH_2)_q-X-R^7$ (em que q , X , e R^7 são definidos como acima),

$-R^8$ (em que R^8 é definido como acima), ou um grupo formado, através da remoção de um grupo carbonilo (grupo CO) de um

resíduo de aminoácido ou peptídico protegido opcionalmente com um ou vários grupos protectores (por ex., aminometil para glicil, (R)-1-aminoetil para alanil, (R)-1-amino-2-fenilpropil para fenilalanil, (metilamino)metil para sarcosil, (R)-1-amino-3-metilbutil para leucil, terc-butóxicarbonil(etil)aminometil para N-terc-butóxicarbonil-N-etilglicil, (S)-2-amino-propanamidometil para alanil-glicil, 2-(metilamino)acetamido-metil para sarcosil-glicil, (S)-2-amino-3-fenilpropanamidometil para fenilalanil-glicil, (2-aminoacetamido)acetamidometil para glicil-glicil-glicil, [2-(metilamino)acetamido]acetamidometil para sarcosil-glicil-glicil, ou semelhante.).

De acordo com o processo apresentado no esquema reaccional 1, o Composto (1a) é preparado fazendo reagir o Composto (2) com um anidrido do ácido (3) na presença ou ausência de um composto básico num solvente adequado.

A quantidade de anidrido ácido (3) é geralmente cerca de 1 mole até a um grande excesso, e preferencialmente cerca de 1 a cerca de 10 moles, por mole de Composto (2).

O solvente pode ser qualquer solvente conhecido que não afecta desfavoravelmente a reacção. Exemplos de tais solventes incluem éteres, tais como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, monoglima, e diglima; hidrocarbonetos halogenados, tais como diclorometano, clorofórmio, 1,2-dicloroetano, e tetracloreto de carbono; ésteres tais como acetato de etilo, hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno, tolueno, e xileno; solventes polares apróticos, tais como acetonitrilo, dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), e N-metilpirrolidona (NMP); e misturas destes solventes.

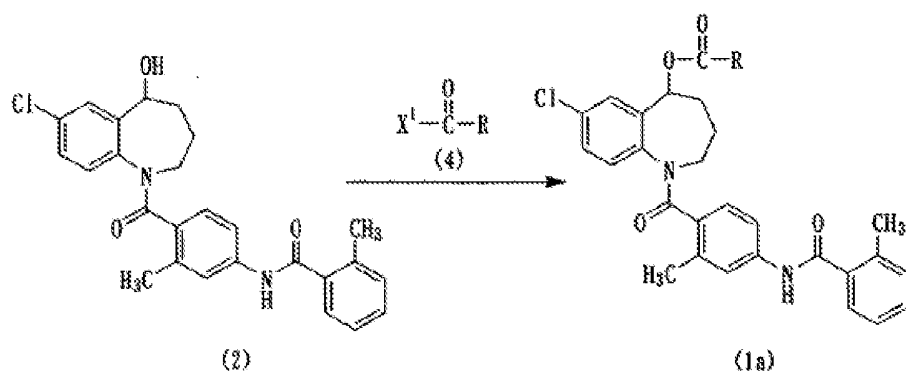
Exemplos de compostos básicos incluem trietilamina, piridina e semelhantes. A quantidade de composto básico é geralmente de pelo menos cerca de 1 mole, e preferencialmente cerca de 1 a cerca de 10 moles por mole

de composto (2). Um tal composto básico pode também ser utilizado como solvente.

Quando um catalisador tal como 4-dimetilaminopiridina se encontra presente no sistema reaccional na reacção acima, a reacção pode ser promovida.

A temperatura da reacção acima é geralmente da temperatura ambiente a 150°C, e preferencialmente da temperatura ambiente até 100°C. A duração da reacção é geralmente de 15 minutos a 24 horas, preferencialmente de 30 minutos a 6 horas e mais preferencialmente de 1 a 3 horas.

Esquema Reaccional 2



em que R se encontra definido de acordo com o definido acima, e X^1 é um átomo de halogéneo.

De acordo com o processo apresentado no esquema reaccional-2, o Composto(2) é feito reagir com um halogeneto ácido (4) na presença de um composto básico num solvente adequado para preparar o Composto (1a).

A quantidade de halogeneto ácido (4) vai geralmente de 1 mole até a um grande excesso, e preferencialmente cerca de 1 a cerca de 10 moles, por mole de Composto (2).

O solvente pode ser qualquer solvente conhecido que não afecte desfavoravelmente a reacção. Exemplos de tais

solventes incluem éteres, tais como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, monoglima, e diglima; hidrocarbonetos halogenados, tais como diclorometano, clorofórmio, 1,2-dicloroetano, e tetracloreto de carbono; ésteres tais como acetato de etilo, hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno, tolueno, e xileno; solventes polares apróticos tais como acetonitrilo DMF, DMSO e RMN; e suas misturas de solventes.

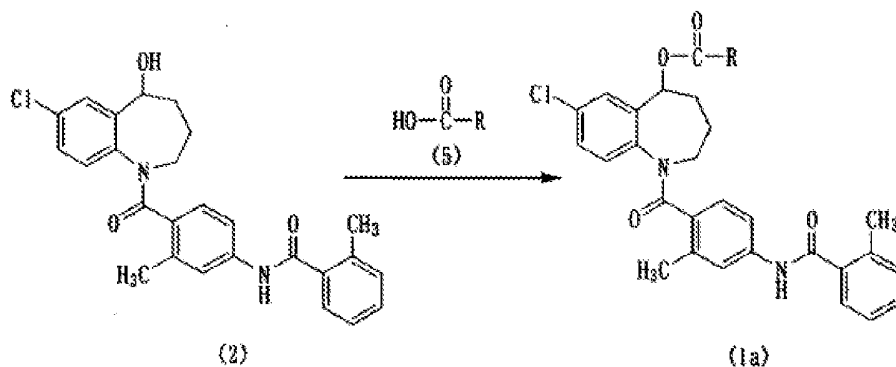
Exemplos de compostos básicos incluem carbonatos tais como carbonato de sódio, carbonato de potássio, hidrogenocarbonato de sódio, hidrogenocarbonato de potássio, e carbonato de cézio; fosfatos tais como fosfato de potássio, e fosfato de sódio; bases orgânicas tais como piridina, imidazole, N-etildiisopropilamina, dimetilaminopiridina, trietilamina, trimetilamina, dimetilanilina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]noneno-5 (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno-7 (DBU), e 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO); e suas misturas.

A quantidade de composto básico é geralmente de pelo menos cerca de 1 mole, e preferencialmente cerca de 1 a cerca de 10 moles, por mole de Composto (2). Uma tal base orgânica pode também ser utilizada como solvente.

Quando um catalisador, tal como 4-dimetilaminopiridina se encontra presente no sistema reaccional na reacção acima, a reacção pode ser promovida.

A temperatura reaccional da reacção acima é geralmente de -10°C a 100°C, e preferencialmente de 0°C a 50°C, e ainda mais preferencialmente de 0°C até à temperatura ambiente. O tempo de reacção é de geralmente de 15 minutos a cerca de 24 horas, preferencialmente de 30 minutos a 6 horas, e mais preferencialmente de 1 a 3 horas.

Esquema Reaccional- 3



em que R se encontra definido como acima.

De acordo com o processo apresentado no Esquema Reaccional-3, o Composto (2) é condensado com um ácido carboxílico (5) na presença de um ativador para preparar o Composto (1a).

A quantidade de ácido carboxílico (5) é geralmente de cerca de 1 a cerca de 10 moles, e preferencialmente cerca de 1 a cerca de 5 moles, por mole do Composto (2).

Exemplos de ativadores incluem a diciclohexilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (WSC), carbonildiimidazole, e semelhantes. Tais ativadores podem ser utilizados isoladamente, ou em combinação de dois ou mais.

A quantidade de ativador é geralmente de pelo menos cerca de 1 mole, e preferencialmente de cerca de 1 mole a cerca de 5 moles, por mole do Composto (2).

A reacção de condensação é geralmente efectuada num solvente adequado na presença, ou ausência de um composto básico. Exemplos de solventes que podem ser utilizados incluem éteres, tais como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, monoglima, e diglima; hidrocarbonetos halogenados tais como diclorometano, clorofórmio, 1,2-dicloroetano e tetracloreto de carbono; ésteres tais como

acetato de etilo; hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno, tolueno, e xileno; solventes polares apróticos tais como acetonitrilo, DMF, DMSO, e NMP; e misturas destes solventes.

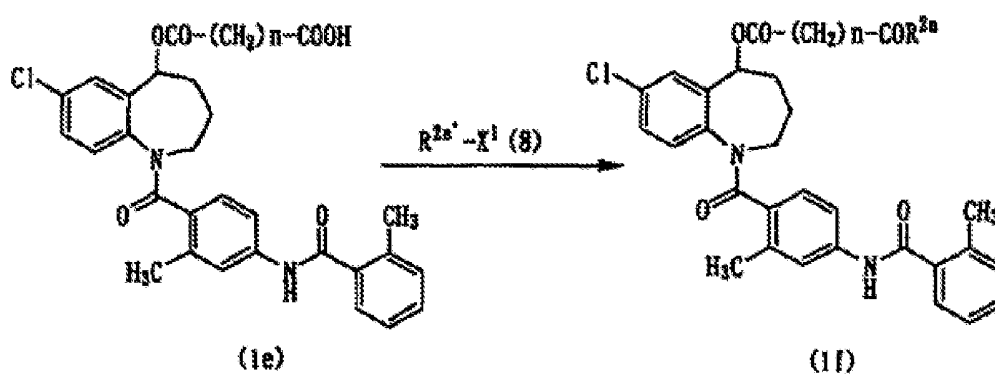
Exemplos de compostos básicos incluem trietilamina, piridina e semelhantes. A quantidade de composto básico é geralmente de pelo menos cerca de 1 mole, e preferencialmente cerca de 1 a cerca de 10 moles, por mole de Composto (2). Um tal composto básico pode também ser utilizado como solvente.

Quando um catalisador, tal como 4-dimetilaminopiridina se encontra presente no sistema reaccional, a reacção pode ser promovida.

A reacção é geralmente efectuada de cerca de -20°C a cerca de 100°C , e preferencialmente de 0°C até à temperatura ambiente. A reacção completa-se geralmente cerca de 5 minutos a cerca de 90 horas.

Entre os compostos de benzazepina representados pela fórmula geral seguinte (1), ou os seus sais, o Composto (1f) em que R^1 é um grupo de (1-1) acima, e R^2 é um grupo de (2-2) acima pode ser preparado a partir do Composto (1e) em que R^1 é um grupo de (1-1) acima, e R^2 é um grupo de (2-1) acima, através do processo de acordo com o seguinte esquema reaccional 7:

Esquema Reaccional 7



em que R^{2a} é um grupo alcóxido C_{1-6} opcionalmente substituído com um hidróxi, alcanoílo C_{2-6} , alcanoiloxi C_{2-6} , alcóxi carbonilóxi inferior, cicloalquiloxycarboniloxi ou um grupo 5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il, $R^{2a'}$ é um grupo alcóxi C_{1-6} opcionalmente substituído com um grupo hidróxi, alcanoílo C_{2-6} , alcanoiloxi C_{2-6} , alcóxi carbonilóxi C_{1-6} , cicloalquiloxycarboniloxi, ou um grupo 5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il, e n e X^1 são definidos como acima.

A reacção do Composto (1e) com o Composto (8) é efectuada na presença de um composto básico num solvente adequado.

A quantidade do composto (8) vai preferencialmente geralmente de cerca de 1 mole até a um grande excesso, e preferencialmente cerca de 1 a cerca de 10 moles, por mole de Composto (1e).

Exemplos de solventes da reacção incluem éteres, tais como éter dietílico, dioxano, tetrahydrofurano, monoglima, e diglima; hidrocarbonetos halogenados tais como diclorometano, clorofórmio, 1,2-dicloroetano e tetracloreto de carbono; ésteres tais como acetato de etilo; hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno, tolueno, e xileno; solventes polares apróticos tais como acetonitrilo, DMF, DMSO, e NMP; e misturas destes solventes.

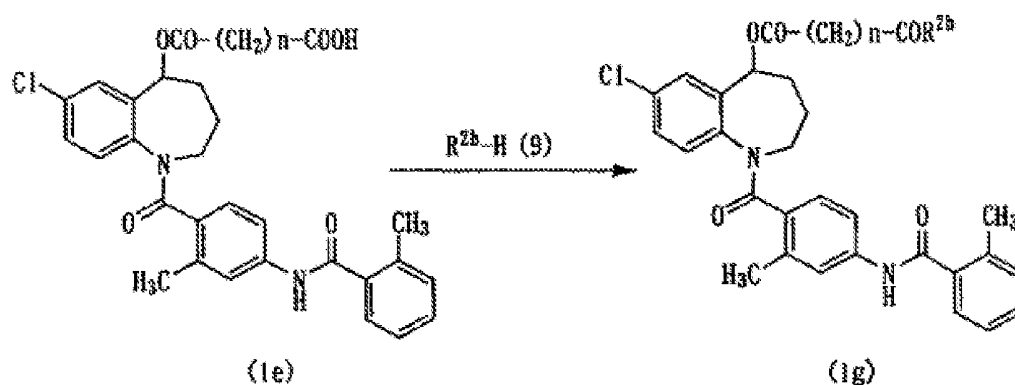
Exemplos de compostos básicos incluem carbonatos, tais como carbonato de sódio, carbonato de potássio, hidrogenocarbonato de sódio, hidrogenocarbonato de potássio, e carbonato de cézio; fosfatos tais como fosfato de potássio, e fosfato de sódio; bases orgânicas tais como piridina, imidazole, N-etildiisopropilamina, dimetilaminopiridina, trietilamina, trimetilamina, dimetilanolina, N-metilmorfolina, DBN, DBU, e DABCO; e semelhantes. Tais compostos podem ser utilizados individualmente ou na combinação de dois ou mais. A

quantidade de composto básico é geralmente de pelo menos cerca de 1 mole, e preferencialmente cerca de 1 a cerca de 10 moles, por mole de Composto (1e). Um tal composto básico pode também ser utilizado como solvente.

A temperatura reaccional vai geralmente da temperatura ambiente a 150°C, e preferencialmente da temperatura ambiente a 100°C. O tempo reaccional é geralmente de 15 minutos a 24 horas, preferencialmente de 30 minutos a 6 horas, e mais preferencialmente de 1 a 3 horas.

Entre os compostos de benzazepina representados pela fórmula geral seguinte (1), ou os seus sais, o Composto (1g) em que R^1 é um grupo de (1-1) acima, e R^2 é um grupo amino substituído com um ou vários grupos hidróxi alquilo inferior pode ser preparado, por exemplo a partir do Composto (1e) em que R^1 é um grupo de (1-1) acima, e R^2 é um grupo de (2-1) acima, através do processo de acordo com o seguinte esquema reaccional 8:

Esquema Reaccional -8



em que R^{2b} é um grupo amino substituído com um ou vários grupos hidróxi alquilo inferior, e n é como definido acima.

A reacção do Composto (1e) com o Composto (9) é efectuada em condições reacionais geralmente utilizadas para o método da carbodiimida. Mais especificamente, o

Composto (1e) é condensado com o Composto (9) na presença de um activador tal como diciclohexilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (WSC), ou carbonildiimidazole.

A quantidade de activador é geralmente de pelo menos cerca de 1 mole, e preferencialmente cerca de 1 a cerca de 5 moles por mole do Composto (1e).

A reacção de condensação é efectuada num solvente adequado na presença ou ausência de um composto básico.

Exemplos de solventes da reacção que podem ser utilizados incluem éteres, tais como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, monoglima, e diglima; hidrocarbonetos halogenados tais como diclorometano, clorofórmio, 1,2-dicloroetano e tetracloreto de carbono; ésteres tais como acetato de etilo; hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno, tolueno, e xileno; solventes polares apróticos tais como acetonitrilo, DMF, DMSO, e NMP; e misturas destes solventes.

Exemplos de compostos básicos incluem trietilamina, piridina e semelhantes. A quantidade de composto básico é geralmente de pelo menos cerca de 1 mole, e preferencialmente cerca de 1 a cerca de 10 moles, por mole de Composto (1e). Um tal composto básico pode também ser utilizado como solvente.

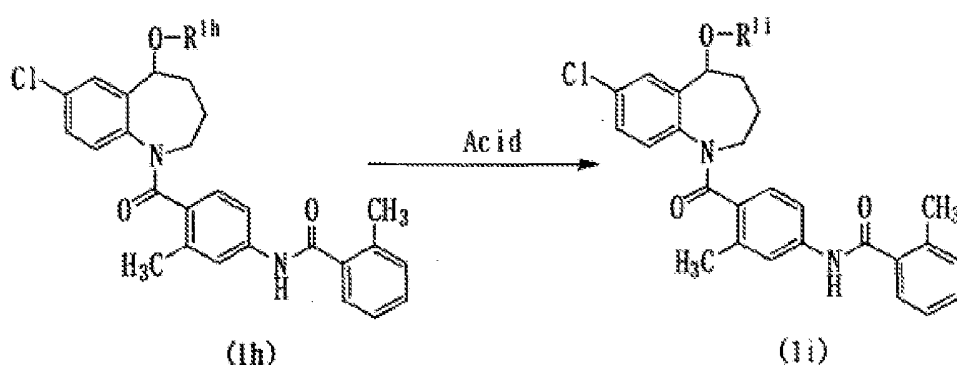
Quando WSC é utilizado como um activador na reacção acima, a presença de um catalisador, tal como 1-hidróxibenzotriazole (HOBt), no sistema reaccional pode promover a reacção.

A reacção é geralmente efectuada a cerca de -20°C a cerca de 180°C , e preferencialmente cerca de 0°C a cerca de 150°C .

A reacção é geralmente completada em cerca de 5 minutos a cerca de 90 horas.

Entre os compostos de benzazepina representados pela fórmula geral (1) ou seus sais, os compostos em que o grupo amino se encontra protegido por um grupo protector pode ser convertido, através de desprotecção nos compostos correspondentes em que o grupo amino não se encontra protegido pelo grupo protector, por exemplo, através do processo apresentado no Esquema Reaccional -9:

Esquema Reaccional -9



em que R^{1h} é o mesmo que o R^1 referido acima possuindo um grupo amino em que o dito grupo amino encontra-se protegido com um grupo amino protector; R^{1j} é o mesmo que referido acima possuindo R^1 um grupo amino correspondente a R^{1h} em que o grupo amino protector encontra-se desprotegido.

A reacção para converter o composto (Ih) no composto (Ii) é efectuada na presença de um ácido num solvente adequado ou sem utilizar qualquer solvente.

Exemplos de solventes que podem ser utilizados incluem água; álcoois inferiores, tais como metanol, metanol, isopropanol, e terc-butanol; cetonas, tais como acetona, e metiletil cetona; éteres tais como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, monoglima, e diglima; ácidos gordos tais como ácido acético, e ácido fórmico; ésteres tais como acetato de metilo, e acetato de etilo; hidrocarbonetos halogenados tais como clorofórmio, diclorometano,

dicloroetano, e tetracloreto de carbono; amidas tais como DMF, N,N-dimetilacetamida, e NMP:DMSO; triamida do ácido hexametilfosfórico; e suas misturas.

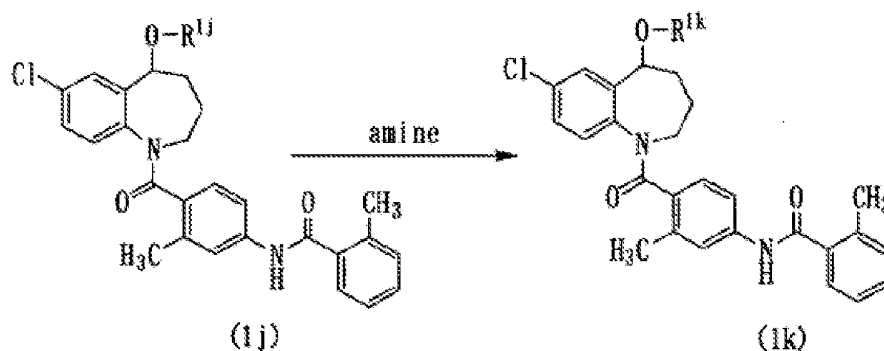
Exemplos de ácidos incluem ácidos minerais, tais como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, e ácido bromídrico; e ácidos orgânicos, por exemplo ácidos carboxílicos tais como ácido fórmico, ácido acético, e ácido trifluoroacético, e ácidos sulfônicos tais como ácido p-toluenossulfônico.

A quantidade de ácido é de geralmente de pelo menos cerca de 1 mole, e preferencialmente cerca de 1 a 10 moles, por mole de Composto (1h). Um grande excesso de ácido pode ser utilizado como solvente.

A reacção é geralmente efectuada a cerca de 0°C a cerca de 200°C, e preferencialmente a 0°C a cerca de 150°C. A reacção é geralmente completada em cerca de 10 minutos a cerca de 30 horas.

Entre os compostos de benzazepina representados pela fórmula geral (1) ou seus sais, compostos que possuem um átomo de halogéneo em R¹ podem ser feitos reagir com uma amina para converter o átomo de halogéneo num grupo amino correspondente, por exemplo, através do processo apresentado no Esquema Reaccional-10 seguinte:

Esquema Reaccional -10



em que R^{1j} é igual ao acima referido R^1 possui um átomo de halogéneo, e R^{1k} é o grupo em que o átomo de halogéneo de R^{1j} é convertido no grupo amino correspondente à amina reagente.

A reacção do composto (1j) com a amina é efectuada num solvente inerte adequado na presença de um composto básico.

Exemplos de solventes inertes incluem hidrocarbonetos aromáticos, tal como benzeno, tolueno, e xileno; éteres tais como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, monoglima, e diglima; hidrocarbonetos halogenados tais como diclorometano, dicloroetano, clorofórmio, e tetracloreto de carbono; cetonas tais como acetona, e metiletilcetona; acetonitrilo, DMSO, DMF, triamida do ácido hexametilfosfórico; e misturas destes solventes.

Exemplos destes compostos básicos incluem carbonatos, tais como carbonato de sódio, carbonato de potássio, hidrogenocarbonato de sódio, hidrogenocarbonato de potássio, e carbonato de cézio; bases orgânicas tais como piridina, imidazole, N-etildiisopropilamina, dimetilaminopiridina, trietilamina, trimetilamina, dimetilanolina, N-metilmorfolina, DBN, DBU, e DABCO. Tais bases podem ser utilizadas isoladamente ou numa combinação de duas ou mais.

A quantidade de composto básico é geralmente de pelo menos cerca de 1 mole, e preferencialmente cerca de 1 a cerca de 10 moles, por mole do Composto (1j).

A quantidade da amina (8) é geralmente de cerca de pelo menos 1 mole, e preferencialmente de cerca de 1 a cerca de 10 moles, por mole do Composto (1j).

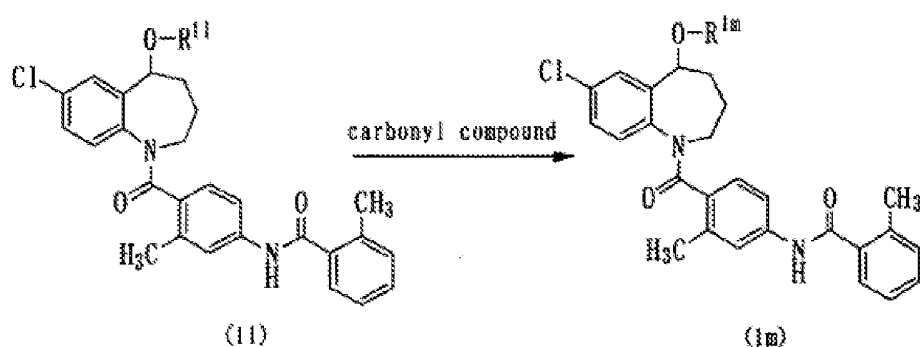
Halogenetos de metais alcalinos, tais como iodeto de sódio e iodeto de potássio, e outros compostos podem-se encontrar presentes no sistema reaccional desta reacção.

A reacção é geralmente efectuada a cerca de 0°C a cerca de 200°C, e preferencialmente de 0°C a cerca de

150°C. A reacção é geralmente completada em cerca de 5 minutos a cerca de 80 horas.

Entre os compostos de benzazepina representados pela fórmula geral (1), ou seus sais, compostos que possuem um grupo amino em R^1 podem ser sujeitos a uma alquilação redutiva para converter o grupo amino num grupo N-alquilamino.

Esquema Reaccional 11



em que R^{II} é igual ao R^1 definido acima possuindo um grupo amino, e R^{Im} é o grupo em que o grupo amino de R^{II} é convertido no grupo N-alquilamino correspondente ao grupo carbonilo reagente.

A reacção do Composto (11) com um composto carbonilo é efectuada, por exemplo, na presença de um reagente redutor sem utilizar qualquer solvente ou num solvente adequado.

Exemplos de solventes que podem ser utilizados incluem água, álcoois inferiores tais como metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, terc-butanol, e etileno glicóis; acetonitrilo; ácidos gordos tais como ácido fórmico e ácido acético; éteres tais como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, monoglima, e diglima; hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno, tolueno, e xileno; hidrocarbonetos halogenados tais como diclorometano, dicloroetano,

clorofórmio, e tetracloreto de carbono; e misturas destes solventes.

Exemplos de agentes redutores incluem ácidos gordos tais como ácido fórmico; sais de metais alcalinos de ácidos gordos, tais como formato de sódio, e acetato de sódio; agentes redutores de hidreto tais como borohidreto de sódio, cianoborohidreto, e triacetiloxiborohidreto de sódio; misturas de tais agentes redutores hidretos; agentes redutores de hidrogenação catalítica, tais como negro de paládio, carbono paládio, óxido de platina, negro de platina, e níquel Raney: e semelhantes.

Quando um ácido gordo, tal como ácido fórmico, ou um sal de metal alcalino de ácido gordo, tal como formato de sódio ou acetato de sódio é utilizado como agente redutor, a temperatura reaccional vai preferencialmente da temperatura ambiente até cerca de 200°C, e preferencialmente cerca de 50°C a cerca de 150°C. A reacção é geralmente completada em cerca de 10 minutos a cerca de 10 horas. A quantidade de ácido gordo ou sal de metal alcalino de ácido gordo encontra-se preferencialmente em grande excesso em relação ao Composto (11).

Quando um agente redutor hidreto é utilizado, a temperatura reaccional é geralmente de cerca de -80°C a cerca de 100°C, preferencialmente cerca de -80°C a cerca de 70°C. A reacção é geralmente completada em cerca de 30 minutos a cerca de 60 horas. A quantidade de agente redutor hidreto é geralmente de cerca de 1 a cerca de 20 moles, e preferencialmente cerca de 1 a cerca de 6 moles, por mole de Composto (11).

Aminas tais como trimetilamina, trietilamina, e N-etildiiisopropilamina, ou peneiros moleculares tais como peneiros moleculares 3A (MS-3A), e peneiros moleculares 4A (MS-4A) podem também ser adicionados a este sistema reaccional.

Quando um agente redutor catalítico de hidrogénio é utilizado, a reacção é geralmente efectuada à pressão normal até cerca de 20 atm, e preferencialmente a uma pressão normal até cerca de 10 atm, numa atmosfera de hidrogénio ou na presença de um doador de hidrogénio, tal como ácido fórmico, formato de amónio, ciclohexeno, ou hidrazina anidra. A temperatura reaccional é geralmente de cerca de -30°C a cerca de 100°C , e preferencialmente de cerca de 0°C a cerca de 60°C . A reacção é geralmente completada em cerca de 1 a cerca de 12 horas. A quantidade de agente redutor de hidrogénio catalítico é geralmente de cerca de 0,1 a cerca de 40% p, e preferencialmente cerca de 1 a cerca de 20% em peso em relação ao Composto (11).

A quantidade de Composto (9) utilizado na reacção do composto (11) com o Composto (9) é geralmente de pelo menos 1 mole, e preferencialmente de 1 mole até a um grande excesso, por mole do Composto (11).

A quantidade de Composto (11) é geralmente de cerca de 1 a cerca de 5 moles e preferencialmente de cerca de 1 a 3 moles por mole do Composto (2).

A reacção é geralmente efectuada a cerca de 0°C até 200°C , e preferencialmente a cerca da temperatura ambiente a cerca de 150°C . A reacção completa-se geralmente dentro de 5 minutos a cerca de 30 horas.

Quando um catalisador tal como 4-dimetilaminopiridina se encontra presente no sistema reaccional na reacção acima, a reacção pode ser promovida.

Os compostos (2), (3), (4), (5), (8), (9), (1e), (1h), (1j), (1I), (1n), são ácidos carboxílicos, aminas e composto carbonilo que são utilizados como materiais de partida nos esquemas reaccionais acima são compostos conhecidos, ou compostos que podem ser facilmente preparados, através de processos conhecidos, tais como os processos descritos nos Exemplos abaixo.

Os compostos (2), (3), (4), (5), (8), (9), (1e), (1h), (1j), (1I), (1n), ácidos carboxílicos, aminas e composto carbonilo que são utilizados como materiais de partida nos esquemas reaccionais acima podem-se encontrar na forma de sais adequados ou dos seus derivados reactivos. Exemplos de tais sais adequados incluem os sais mencionados acima no Composto (1), tais como sais de sódio, sais de potássio, sais de cézio, e sais de metais alcalinos semelhantes.

Os compostos representados pela fórmula geral (1) da presente invenção e seus sais incluem estereoisómeros, isómeros ópticos, e seus solvatos (hidratos, etanolatos, etc.).

Entre os compostos de benzazepina representados pela fórmula geral (1) da invenção, compostos que possuem um grupo básico podem ser facilmente convertidos em sais de adição de ácidos, através da reacção dos compostos com ácidos farmacologicamente aceitáveis. Exemplos de tais sais incluem sais de ácidos inorgânicos, tal como cloridrato, sulfato, fosfato, hidrobromato, hidriodato, e nitrato; sais orgânicos tais como acetato, oxalato, succinato, maleato, fumarato, malato, tartarato, citrato, malonato, metanossulfonato, benzoato, trifluoroacetato, benzenossulfonato, formato, e toluenossulfonato; e sais de aminoácidos (por exemplo, arginato, aspartato, glutamato, etc.).

Entre os compostos de benzazepina representados pela fórmula geral (1) da invenção, os compostos que possuem um grupo ácido podem ser facilmente convertidos em sais com uma base fazendo reagir os compostos com compostos básicos farmacologicamente aceitáveis. Exemplos de tais sais incluem sais metálicos, tais como sais de metais alcalinos (por exemplo, sais de sódio, sais de potássio, etc.) e sais de metais alcalino-terrosos (por exemplo, sais de cálcio, sais de magnésio, etc.); sais de amónio; sais de bases orgânicas

(por exemplo, sais de trimetilamina, sais de trietilamina, sais de piridina, sais de picolina, sais de diciclohexilamina, N,N-dibenziletilenediamina, sais de tris(hidróximetil)aminometano, etc.); e semelhantes. Exemplos de compostos básicos incluem hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de cálcio, carbonato de sódio, hidrogenocarbonato de potássio, hidrogenocarbonato de sódio, e semelhantes.

Estes sais são incluídos no âmbito da presente invenção.

Cada um dos compostos objecto obtidos através dos Esquemas reaccionais acima podem ser isolados e purificados a partir da mistura reaccional, por exemplo, após arrefecimento, sujeitando a mistura reaccional a procedimentos de isolamento, tais como filtração, concentração, extracção, etc., para separar um produto de reacção em bruto seguindo-se procedimentos de purificação convencional, tais como cromatografia em coluna, recristalização, etc.

O composto da presente invenção possui por exemplo antagonismo de vasopressina, actividade vasodilatadora, actividade hipotensora, actividade para inibir a libertação da glucose a partir do fígado, actividade inibidora do crescimento de células mesangiais, actividade aquarética e actividade inibidora da agregação de plaquetas. O composto é um vasodilatador útil, hipotensor, agente aquarético, e inibidor da agregação das plaquetas, e é eficaz na prevenção e tratamento da hipertensão, edema (por ex., edema cardíaco, edema hepático, edema renal, edema cerebral), hidropisia abdominal, perturbações cardíacas (i. e. ataque cardíaco grave), disfunção renal, síndrome de secreção inadequada de vasopressina (SIADH), cirrose do fígado, hiponatremia, hipocalemia, diabetes, insuficiência

circulatória, doença policística dos rins (PKD), e semelhantes.

Quando administrada ao corpo humano como um medicamento, o composto da invenção pode ser utilizado simultaneamente com ou separadamente com outros produtos farmacêuticos, tais como antagonistas da vasopressina, inibidores ACE, agentes β -bloqueantes, agentes aquaréticos, antagonistas da angiotensina II (ARB), e/ou digoxina.

O composto da invenção pode ser utilizado na forma de uma composição farmacêutica geral. Uma tal composição farmacêutica pode ser preparada, através de um processo convencional empregando diluentes habitualmente utilizados e/ou excipientes, tais como enchimentos, agentes de prolongamento, ligantes, humectantes, desintegrantes, tensioactivos, e lubrificantes.

A forma da composição farmacêutica contendo o composto da invenção pode ser seleccionado de forma adequada dependendo do objectivo do tratamento. Exemplos incluem comprimidos, pílulas, pós, soluções, suspensões, emulsões, grânulos, cápsulas, supositórios, injeções (soluções, suspensões, etc.), unguentos e semelhantes.

Para formar comprimidos, quaisquer dos veículos conhecidos convencionalmente nesta área podem ser largamente utilizados. Exemplos destes incluem excipientes tais como lactose, açúcar branco, cloreto de sódio, glucose, ureia, amido, carbonato de cálcio, caolino, celulose cristalina, e ácido silícico; agentes tais como água, etanol, propanol, xarope simples, soluções de glucose, soluções de amido, soluções de gelatina, carboximetilcelulose, shellac, metilcelulose, fosfato de potássio, e polivinilpirrolidona; desintegrantes tais como amido seco, alginato de sódio, pó de agár, pó de laminaran, hidrogenocarbonato de sódio, carbonato de cálcio, ésteres de ácido gordo de polióxietilenosorbitano: laurilsulfato de

sódio, monoglicerídeos de ácido esteárico, amido e lactose; inibidores de desintegração tais como açúcar branco, estearina, manteiga de cacau, e óleos hidrogenados; agentes absorventes tais como bases de amónio quaternárias, e laurilssulfato de sódio; agentes molhantes tais como glicerol e amido; adsorventes tais como amido, lactose, caolino, bentonite, e ácido silícico coloidal; lubrificantes tais como talco purificado, estearatos, pó de ácido bórico, e polietileno glicol; e semelhantes. Além disso, tais comprimidos podem ser comprimidos fornecidos com um revestimento típico de acordo com o requerido, por exemplo, comprimidos revestidos com açúcar, comprimidos encapsulados com gelatina, comprimidos entéricos revestidos, comprimidos revestidos com película, comprimidos de camada dupla ou múltipla, etc.

Para formar pílulas podem ser utilizados largamente, vários veículos conhecidos neste campo. Exemplos incluem excipientes, tais como glucose, lactose, amido, manteiga de cacau, óleos vegetais hidrogenados, óleos vegetais, caolino, e talco; ligantes tais como pó de goma arábica, pó de tragacanto, gelatina, e etanol; desintegrantes tais como laminarina, e agár; e análogos.

Para fabricar supositórios, quaisquer dos veículos convencionalmente conhecidos neste campo podem ser largamente utilizados. Exemplos incluem polietileno glicol, manteiga de cacau, álcoois superiores, ésteres de álcoois superiores, gelatina, glicerídeos semi-sintéticos, e semelhantes.

As cápsulas podem ser preparadas de acordo com um processo convencional misturando o princípio activo com vários veículos mencionados acima e enchendo uma cápsula de gelatina dura, cápsula de gelatina mole, ou semelhantes com a mistura.

Para formar injeções, soluções, emulsões, e suspensões são preferencialmente esterilizadas e isotônicas em relação ao sangue. Quando as injeções são preparadas na forma de soluções, emulsões e suspensões podem ser utilizados quaisquer diluentes utilizados neste campo. Exemplos de tais diluentes incluem água, soluções de ácido láctico aquoso, álcool etílico, propileno glicol, álcool isoestearílico etoxilado, álcool isoestearílico polioxilado, ésteres de ácido gordo de polioxietileno sorbitano, e semelhantes. Neste caso, agentes isotonizantes, tais como cloreto de sódio, glucose, manitol, e glicerol numa quantidade suficiente para preparar uma solução isotônica pode ser incorporada na composição farmacêutica. Agentes para ajustar o pH habitualmente utilizados, solubilizantes, tampões, agentes de suavização e semelhantes podem também ser adicionados.

Outros aditivos tais como agentes corantes, conservantes, aromas, e agentes edulcorantes, e outros medicamentos também podem ser adicionados, se necessário.

A quantidade de composto representado pela fórmula geral (1), ou um seu sal na preparação farmacêutica da invenção não se encontra particularmente limitada, e pode ser seleccionada de forma adequada a partir de uma larga gama. Em geral, a proporção do composto é preferencialmente cerca de 0,01 a cerca de 70% da composição farmacêutica.

A forma de administração da preparação farmacêutica da invenção não se encontra particularmente limitada e pode ser administrada através de um processo adequado à forma da preparação, à idade do doente, sexo e outras condições, e à gravidade da doença. Por exemplo, comprimidos pílulas, soluções, suspensões, emulsões, grânulos, e cápsulas são administradas oralmente. As injeções são administradas por via intravenosa ou misturadas com um fluido de substituição típico, tal como soluções de glucose, soluções de

aminoácidos, ou semelhantes, ou administrado isoladamente por via intramuscular, por via intracutânea, por via subcutânea ou por via intraperitonal como requerido.

A dosagem da preparação farmacêutica da invenção é seleccionada de forma adequada de acordo com o regime de dosagem, a idade do doente, sexo e outras condições, e a severidade da doença. A dosagem é geralmente tal que o composto representado pela fórmula geral (1), é um ingrediente eficaz, é administrado numa quantidade de 0,001 a 100 mg, e preferencialmente de 0,001 a 50 mg, por kg de peso corporal por dia numa ou mais administrações.

A dose varia com condições variadas. Uma dosagem mais pequena do que a gama acima pode ser suficiente, enquanto pode ser necessária uma dosagem maior do que a dosagem acima.

As patentes, pedidos de patente, e documentos aqui citados são incorporados por referência.

Efeito da Invenção

De acordo com a presente invenção pode ser fornecido um novo composto de benzazepina que possui propriedades excelentes, tais como manutenção do nível sanguíneo de tolvaptano durante um longo período de tempo permitindo disponibilizar os efeitos farmacêuticos desejados.

Quando administrado ao corpo humano, o Composto (1) da invenção, ou um seu sal pode ser facilmente convertido em tolvaptano que é um princípio activo.

Além disso, o Composto (1) da invenção ou um seu sal é facilmente cristalizado e facilmente manipulável. Além disso, o Composto(1) da invenção ou um seu sal possui uma excelente estabilidade química.

Pode ser disponibilizada uma composição em várias formas que pode fornecer efeitos farmacêuticos equivalentes

aos de um fármaco útil de tolvaptano utilizando o Composto(1) da invenção ou um seu sal.

Melhor Forma de Efectuar a Invenção

Os exemplos seguintes ilustram a presente invenção com mais detalhe.

Exemplo 1

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

Adicionou-se Tolvaptano (1,0 g, 2,2 mmol), anidrido succínico (0,33 g, 3,3 mmol), e 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (27 mg, 0,22 mmol) a 1-metil-2-pirolidona (3 ml), e a mistura foi agitada a 100°C durante 1 hora. Adicionou-se água à mistura reaccional, e os precipitados resultantes foram recolhidos por filtração. Os precipitados foram purificados utilizando cromatografia flash em sílica gel (n-hexano: acetato de etilo=50:50 →20:80). O produto purificado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em acetonitrilo aquoso, e depois seco por congelamento para obter 300 mg de {7-Cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-il} succinato como um sólido branco amorfo. ¹HRMN(DMSO-d₆, 100°C) dppm:

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

Exemplo 2

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

Uma solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio (46 mg, 0,55 mmol) (2 ml) foi adicionada a uma solução de metanol (2 ml) de {7-Cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-il} succinato de sódio (0,30 g, 0,55 mmol), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. O metanol foi destilado sob pressão reduzida durante cerca de 30°C. A solução resultante foi seca por congelação para obter 0,29 g (94%) de {7-Cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-il} succinato de sódio na forma amorfa.

¹HRMN(DMSO-d₆, 100°C) dppm:

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

Exemplo 3

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

{7-Cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-il} succinato de potássio amorfo foi obtido de forma semelhante ao Exemplo 2 acima.

¹HRMN(DMSO-d₆, 100°C) dppm:

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

Exemplo 4

4-{7-Cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-iloxicarbonil} butirato de sódio

Ácido 4-{7-Cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-iloxicarbonil} butírico (0,30 g, 0,53 mmol) foi dissolvido em acetona (2 ml). Hidrogenocarbonato de sódio (45 mg, 0,53 mmol) de solução aquosa (2 ml) foi adicionada e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura reaccional foi concentrada, e o resíduo foi lavado com acetato de etilo e depois seco ao ar para obter 0,14 g (45%) de 4-{7-Cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-iloxicarbonil} butirato de sódio na forma amorfa. ¹HRMN(DMSO-d₆, 100°C)dppm: 1,70-2,10(8H, m), 2,37(6H,s), 2,45-2,55(2H, m), 3,10-3,55(1H, m), 3,70-4,10(1H, m), 5,90-6,00(1H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,00-7,10(1H, m), 7,10-7,45(7H, m), 7,58(1H, s), 9,83(1H, br).

Exemplo 5

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

Iodometano (34 μ l, 0,55 mmol) foi adicionado a uma suspensão de DMF (5 ml) de {7-Cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-il} succinato (0,25 g, 0,46 mmol) e carbonato de potássio (76 mg, 0,55 mmol), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Adicionou-se água à mistura reaccional, e os precipitados resultantes foram recolhidos por filtração e secos ao ar. O produto seco foi purificado por cromatografia em sílica gel (n-hexano: acetato de etilo). O produto purificado foi cristalizado em metanol/água para obter deste modo 0,20 g (77%) de (7-Cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-il) metilsuccinato na forma de um pó branco.

Ponto de fusão: 173,6–175,5°C.

$^1\text{HRMN}$ (DMSO- d_6 , 100°C) dppm:

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

Exemplo 6

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

Dissolveu-se {7-Cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-il} succinato (0,30 g, 0,55 mmol), 2-aminoetanol (40 μ l, 0,66 mmol), WSC (0,13 g, 0,66 mmol), e 1-hidróxibenzotriazol (HOBt) (0,10 g, 0,66 mmol) em DMF (5 ml), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro.

Adicionou-se então água à mistura reaccional. Os precipitados resultantes foram recolhidos por filtração e secos ao ar. O produto seco ao ar foi purificado por cromatografia em sílica gel básica (acetato de etilo:metanol) para se obter deste modo 0,19 g (59%) de 7-Cloro-5-[N-(2-hidróxi-etil)-succinamoilóxi]-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina na forma amorfa.

¹HRMN (CDCl₃) dppm:

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

Exemplo 7

Ácido (7-Cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-ilocarbonilmetiltio) acético (também conhecido como: monoéster do ácido tolvaptano tiodiglicólico)

Dissolveu-se tolvaptano (1,0 g, 2,2 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (27 mg, 0,22 mmol) em piridina (5 ml). Adicionou-se anidrido tiodiglicólico (2,9 g, 22 mmol), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionou-se ácido clorídrico 1 N à mistura reaccional, e a mistura foi então extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com ácido clorídrico 1N, seca sobre sulfato de sódio anidro. Após filtração e concentração sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (diclorometano:metanol=100:0 →83:17), e o componente colorido foi removido por cromatografia em coluna de sílica gel (acetato de etilo). Continuou-se a purificação do produto resultante por cromatografia flash em sílica gel

(n-hexano: acetato de etilo=50:50 →0:100), e o produto purificado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em acetonitrilo aquoso, e depois seco por congelamento para se obter 350 mg de ácido {7-Cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-ilóxicarbonilmetiltio}acético na forma de um sólido branco amorfo. ¹HRMN(DMSO-d₆, 100°C)dppm: 1,6-2,2(4H, m), 2,4(6H, s), 3,0-4,4(2H, m), 3,39(2H, s), 3,60(2H, s), 5,8-6,60(1H, m), 6,8-7,1(2H,m), 7,2-7,5(7H, m), 7,57(1H, s), 9,8(1H, br).

Exemplo 8 Exemplo de Referência

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

Dissolveu-se tolvaptano (1,0 g, 2,2 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (27 mg, 0,22 mmol) em piridina (5 ml). Adicionou-se anidrido tioglicólico (0,43 g, 3,3 mmol), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. Adicionou-se ainda anidrido tioglicólico (0,86g, 6,5 mmol), e depois a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Adicionou-se ácido clorídrico 1 N à mistura reaccional, e depois a mistura foi extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com ácido clorídrico 1N, seca sobre sulfato de sódio anidro. Após filtração e concentração sob pressão reduzida, adicionou-se trimetilsilildiazometano ao resíduo, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura resultante foi ainda concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (n-hexano:acetato de etilo=60:40 → 0:100). O produto purificado foi concentrado sob pressão reduzida, o

resíduo foi dissolvido em acetonitrilo aquoso e depois seco por congelamento para obter 880 mg metil {7-Cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-iloxicarbonilmetiltio)-acetato na forma de um sólido branco amorfo. ¹HRMN(DMSO-d₆, 100°C)dppm:

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

Exemplo 9 Exemplo de Referência

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

Dissolveu-se metil {7-Cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-iloxicarbonilmetiltio)-acetato (480 mg, 0,81 mmol) em metanol (5 ml) e água (2 ml). Adicionou-se Oxona® (2KHSO₅/K₂SO₄/KHSO₄) (1,5 g, 2,4 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 20 horas. Adicionou-se água à mistura reaccional e a mistura foi extraída com acetato de etilo. O extracto foi seco sobre sulfato de sódio anidro. Após filtração e concentração sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (n-hexano:acetato de etilo=50:50 →20:80). O produto purificado foi concentrado sob pressão reduzida, o resíduo foi dissolvido em acetonitrilo aquoso e seco por congelamento para obter 200 mg de metil {7-Cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-iloxicarbonilmetilsulfonil}-acetato como um sólido amorfo branco. ¹HRMN(DMSO-d₆, 100°C) dppm:

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

Exemplo 10 Exemplo de Referência

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

Adicionou-se cloreto de palmitoílo (1,24 ml, 4,4 mmol) a uma solução de diclorometano (20 ml) de tolvaptano (2,00 g, 4,4 mmol) e piridina (0,40 ml, 5,0 mmol), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. Adicionou-se água à mistura reaccional e a mistura foi extraída com diclorometano. A fase orgânica combinada foi lavada com água e uma solução de cloreto de sódio saturada aquosa, e seca sobre sulfato de magnésio. Após filtração e concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (n-hexano:acetato de etilo) para se obter deste modo 2,25 g (74%) de {(7-Cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-il)hexadecanoato na forma amorfa. ¹HRMN (DMSO-d₆, 100°C)dppm:

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

Exemplo 11 Exemplo de Referência

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

Suspendeu-se tolvaptano (10 g, 22 mmol) e piridina (2,7 ml, 33 mmol) em diclorometano (100 ml), e adicionou-se gota a gota cloreto de cloroacetilo (2,6 ml, 33 mmol) com arrefecimento com gelo. A mistura obtida foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionou-se ácido clorídrico 1 N à mistura reaccional, e depois a mistura foi extraída com diclorometano. A fase orgânica foi lavada com ácido clorídrico 1N, seca sobre sulfato de sódio anidro. Após filtração e concentração sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (n-hexano:acetato de etilo=60:40 → 46:54). O produto purificado foi concentrado sob pressão reduzida para obter 12 g de {7-Cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-il}cloroacetato na forma de um sólido amorfo. ¹HRMN(DMSO-d₆, 100°C)dppm:

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

Exemplo 12 Exemplo de Referência

Terc- butil 4-{7-Cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-il}cloroacetato
iloxicarbonilmetil}-piperazina-1-carboxilato

{7-Cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-il}cloroacetato (1,2 g, 2,3 mmol), terc-butil -piperazina-1-carboxilato (1-BOC-piperazina) (0,47 g, 2,5 mmol), e adicionou-se carbonato de potássio (0,35 g, 2,5 mmol) ao acetonitrilo (10 ml), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Adicionou-se então acetato de etilo à mistura reaccional e

foi removida a substância insolúvel por filtração. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (n-hexano:acetato de etilo=50:50→20:80). O produto purificado foi concentrado sob pressão reduzida para obter 1,2 g de terc-butil 4-{7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-iloxicarbonilmetil}-piperazina-1-carboxilato na forma de um óleo amarelo. ¹HRMN (DMSO-d₆, 100°C)δppm: 1,42(9H, s), 1,7-2,2(4H, m), 2,39(6H, s), 2,56(4H, t, J=5,1 Hz), 3,37(4H, t, J=5,1 Hz), 3,42(2H, s), 2,6-4,3(2H, m), 5,9-6,1(1H, m), 6,9-7,0(1H, m), 7,0-7,1(1H, m), 7,1-7,5(7H, m), 7,59(1H, s), 9,8(1H, br).

Exemplo 13 Exemplo de Referência

Dicloridrato de 1-{7-Cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-iloxicarbonilmetil}-piperazina

Adicionou-se uma solução de cloreto de hidrogénio 4N em acetato de etilo (3,7 ml) a uma solução de acetato de etilo (15 ml) de terc-butil 4-{7-Cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-iloxicarbonilmetil}-piperazina-1-carboxilato (1,2 g, 1,8 mmol), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 12 horas. Os precipitados foram recolhidos por filtração, lavados com acetato de etilo, e secos para obter 800 mg de dicloridrato de 1-{7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-iloxicarbonilmetil}-piperazina na forma de um pó amarelo. ¹HRMN(DMSO-d₆, 100°C)δppm:

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

Exemplo 14 Exemplo de Referência

Dicloridrato de 1-{7-Cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-iloxicarbonilmetil}-4-metil-piperazina

Adicionou-se dicloridrato de 1-{7-Cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-iloxicarbonilmetil}-piperazina (400 mg, 0,62 mmol), formalina (0,15 ml, 1,9 mmol), acetato de sódio (61 mg, 0,74 mmol), e cianotrihidroborato de sódio (119 mg, 1,9 mmol) a metanol (5 ml), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionou-se água e solução de hidróxido de sódio aquoso à mistura reaccional, e os precipitados foram recolhidos por filtração, lavados com água, e depois secos. O sólido obtido foi dissolvido em acetato de etilo, e uma solução de cloreto de hidrogénio 4N em acetato de etilo (0,5 ml) foi adicionada. Os precipitados foram então recolhidos por filtração, lavados com acetato de etilo e secos para se obter 240 mg de dicloridrato de 1-{7-Cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-iloxicarbonilmetil}-4-metil-piperazina na forma de um pó branco. ¹HRMN(DMSO-d₆, 100°C) dppm: 1,6-2,1(4H, m), 2,369(3H, s), 2,374(3H, s), 2,73(3H,s), 2,8-4,3(2H, m), 2,8-3,0(4H, m), 3,0-3,4(4H,m), 3,54(2H, s), 5,9-6,1(1H, m), 6,8-7,1(2H, m), 7,1-7,4(7H, m), 7,54 (1H, s), 9,8(1H, br).

Exemplo 15 Exemplo 15 de Referência

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

Dissolveu-se tolvaptano (1,0 g, 2,2 mmol), cloridrato de ácido 4-dimetilaminobutírico (0,48 g, 2,9 mmol), e suspendeu-se 4-dimetilaminopiridina (27 mg, 0,22 mmol) em diclorometano (5 ml). Adicionou-se à suspensão anterior trietilamina (0,4 ml) e cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (WSC) (0,55 g, 2,9 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 12 horas. Adicionou-se uma solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio saturada à mistura reaccional, e a mistura foi extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de sódio anidro. Após filtração e concentração sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (n-hexano:acetato de etilo=50:50 →0:100). O produto purificado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi então dissolvido em acetato de etilo, adicionou-se uma solução de ácido clorídrico 4 N em acetato de etilo e a mistura resultante foi concentrada sob pressão reduzida. Adicionou-se água ao resíduo (10 ml). Após a filtração o filtrado foi seco por congelamento para se obter 0,91 g de cloridrato de {7-Cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-il}-4-dimetilaminobutirato na forma de um sólido amorfo branco. ¹HRMN(DMSO-d₆, 100°C)dppm:

1,6-2,1(6H, m), 2,37(3H, s), 2,38(3H, s), 2,5-2,6(2H, m), 2,74(6H, s), 3,0-3,1(2H, m), 3,0-4,3(2H,m), 5,9-6,0(1H, m),

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

Exemplo 16 Exemplo de Referência

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

Dispersou-se tolvaptano (10,0 g, 22,3 mmol em diclorometano (100 ml). Adicionou-se piridina (2,7 ml) e a mistura foi agitada. Cloreto do ácido 4-clorobutírico (3,74 ml) foi adicionado gradualmente à mistura obtida e a mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. O reagente foi então vertido para a água, e a mistura foi extraída com diclorometano, lavada com uma solução aquosa de hidrogenossulfato de sódio, seca sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração e concentração sob pressão reduzida, o resíduo resultante foi cristalizado com éter dietílico. Os cristais resultantes foram recolhidos por filtração, e secos para obter 10,7 g de 7-cloro-1-(2-metil-4-(2-metilbenzamido)-benzoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-il-4-clorobutirato na forma de pó branco. ¹HRMN(CDCl₃)dppm: 1,50-2,92(16H, m), 3,10-4,02(2,4H, m), 4,70-5,13(1H, m), 5,86-6,19(1,2H, m), 6,48-6,68(1H, m), 6,82-7,82(8,8H, m).

Exemplo 17 Exemplo de Referência

7-Cloro-1-(2-metil-4-(2-metilbenzamido)-benzoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-il 4-(4-acetilpiperazin-1-il)butirato

Dissolveu-se 7-cloro-1-(2-metil-4-(2-metilbenzamido)-benzoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-il 4-clorobutirato (0,5 g) em acetonitrilo (10 ml). Adicionou-se à solução 1-acetilpiperazina (0,35 g), iodeto de sódio (0,41 g), e carbonato de sódio (0,19 g), e a mistura foi aquecida sob refluxo durante 19 horas. O reagente foi vertido para água, e a mistura foi extraída com acetato de etilo, lavada com água, seca sobre carbonato de sódio. Após a filtração e concentração sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (diclorometano:metanol=100: 1→100:10) para obter 0,3 g de 7-cloro-1-(2-metil-4-(2-metilbenzamido)benzoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-il 4-(4-acetilpiperazin-1-il)butirato na forma de um óleo incolor.

¹HRMN(CDCl₃)dppm: 1,52-2,66(23,6H, m), 2,70-2,92(1H, m), 3,03-4,07(4,4H, m), 4,72-5,14(1H, m), 5,83-6,20(1,2H, m), 6,45-6,68(1H, m), 6,79-7,78(8,8H, m).

Exemplo 18 Exemplo de Referência

7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metilbenzamido)benzoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-il [(1-cloroetóxicarbonil)metilamino] acetato

Adicionou-se gota a gota 1-cloroetil cloroformato (0,12 ml, 1,2 mmol) a uma solução de diclorometano (10 ml) de 7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metilbenzamido)benzoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-il metilaminoacetato (0,60 g, 1,2 mmol), e a mistura foi arrefecida com gelo. Depois a N-metilmorfolina (0,15 ml, 1,4 mmol) foi gradualmente adicionada gota a gota. Após a mistura resultante ter sido agitada à temperatura ambiente durante 1 hora, a mistura reaccional foi diluída com acetato de etilo, lavada com

água e com uma solução saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de sódio. Após filtração e concentração o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (n-hexano:acetato de etilo) para se obter 0,67 g (93%) de 7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metilbenzamido)benzoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-il [(1-cloroetóxicarbonil)metilamino] acetato na forma amorfa.

¹HRMN(CDCl₃)dppm: 1,70-1,95 (5H, m), 2,10-2,55(7H, m), 2,75-3,15(4H, m), 3,85-4,55(2H, m), 4,70-5,10(1H, m), 5,85-6,20(1H, m), 6,45-6,65(2H, m), 6,75-7,75(11H, m)
MS(M⁺):626.

Exemplo 19 Exemplo 19 de Referência

7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metilbenzoilamido)benzoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-il [(1-acetóxi-etóxicarbonil)metilamino] acetato

Adicionou-se gota a gota de N-metilmorfolina (0,31 ml, 2,8 mmol) a uma solução de ácido acético (0,32 ml, 5,6 mmol) de 7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metilbenzamido)benzoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-il [(1-cloroetóxicarbonil)metilamino] acetato (0,35 g, 0,56 mmol) com arrefecimento com gelo e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante dois dias. Adicionou-se água à mistura reaccional, e depois os precipitados resultantes foram recolhidos por filtração e secos ao ar. O produto seco foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (n-hexano: acetato de etilo) para obter 0,26 g (72%) de 7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metilbenzoilamino)benzoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-il [(1-acetóxi-etóxicarbonil)metilamino] acetato na forma amorfa.

¹HRMN (DMSO-d₆)dppm:

1,35-1,45(3H, m), 1,75-2,15(7H, m), 2,37(6H, s), 2,95(3H, s), 3,15-3,50(1H, m), 3,70-4,15(1H, m), 4,17(2H, s), 5,95-6,05(1H, m), 6,55-6,70(1H, m), 6,85-7,00(2H, m), 7,10-7,25(3H, m), 7,30-7,45(4H, m), 7,56(1H, s), 9,77(1H, br).

Exemplo 20 Exemplo de Referência

7-Cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-
2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-il 3-[2(bis-
benzilóxi-fosfóxilóxi)-4,6-dimetil-fenil]-3-metil-butirato

Suspendeu-se tolvaptano (0,63 g), ácido 3-[2(bis-benzilóxi-fosfóxiloxi)-4,6-dimetil-fenil]-3-metil-butírico (0,70 g), e 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (24 mg, 0,22 mmol) em diclorometano (10 ml). Adicionou-se cloridrato de N¹-((etilimino)metileno-N³,N³-dimetilpropano-1,3-diamina (WSC) (383 mg), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. Adicionou-se água à mistura reaccional, e a mistura foi extraída com acetato de etilo, seca sobre sulfato de sódio anidro. Após filtração e concentração sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (n-hexano:acetato de etilo=70:30 → 35:65). O produto purificado foi concentrado sob pressão reduzida para se obter 0,92 g de 7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-il 3-[2(bis-benzilóxi-fosforilóxi)-4,6-dimetil-fenil]-3-metil-butirato na forma de um sólido branco amorfo. ¹HRMN(DMSO-d₆, 100°C) dppm:

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

Exemplo 21 Exemplo de Referência

7-Cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-
2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-il 3-(2,4-dimetil-
6-fosfonoóxi-fenil)-3-metil-butirato

Foi hidrogenada uma mistura de 7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-il 3-[2-(bis-benzilóxi-fosforilóxi)-4,6-dimetil-fenil]-3-metil-butirato (0,92 g) em acetato de etilo (10 ml) sobre 5% de carbono platina (100 mg). O catalisador foi removido por filtração, através de uma camada de Celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (diclorometano:metanol=90:10 →50.50). O produto purificado foi concentrado sob pressão reduzida, e a solução aquosa de acetonitrilo do resíduo foi seca por congelamento para se obter 0,21 g de 7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-il 3-(2,4-dimetil-6-fosfonoóxi-fenil)-3-metil-butirato na forma de um sólido amorfo branco.

¹HRMN(DMSO-d₆, 100°C) dppm:

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

Exemplo 22 Exemplo de Referência

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

Suspendeu-se tolvaptano (5,0 g) e piridina (1,1 ml) em diclorometano (50 ml). Adicionou-se clorometil cloroformato (1,1 ml) com arrefecimento com gelo, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura reaccional foi lavada com água, seca sobre sulfato de sódio anidro. Após filtração e concentração sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (n-hexano:acetato de etilo= 70:30 → 50:50). O produto purificado foi concentrado sob pressão reduzida para se obter 6,1 g de clorometilo {7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-il} carbonato na forma de um sólido branco amorfo. ¹HRMN(DMSO-d₆, 100°C)dppm: 1,7-2,2(4H, m), 2,36(6H, s), 2,6-5,8(2H, m), 5,9-6,0(3H, m), 6,8-7,1(2H, m), 7,1-7,5(7H, m), 7,58(1H, s), 9,8(1H, br).

Exemplo 23 Exemplo de Referência

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

Adicionou-se clorometil {7-Cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-il} carbonato (3,8 g) e iodeto de sódio (5,3 g) à acetona (27 ml), e depois a mistura foi aquecida sob refluxo durante 3 horas. Após arrefecimento à temperatura ambiente foi adicionada água e os precipitados resultantes foram recolhidos por filtração. Os precipitados foram lavados com água, secos para obter 4,2 g de {7-Cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-il} iodometilcarbonato na

forma de um pó levemente amarelo. $^1\text{HRMN}$ (tolueno- d_8 , 100°C) dppm:

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

Exemplo 24 Exemplo de Referência

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

Adicionou-se acetato de sódio (300 mg) a uma solução de acetonitrilo (5 ml) de {7-Cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-il} iodometilcarbonato; e depois a mistura foi aquecida em refluxo durante 8 horas. A mistura reaccional foi aquecida à temperatura ambiente e a substância insolúvel foi removida por filtração. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (n-hexano: acetato de etilo=71:29→30:70). O produto purificado foi concentrado sob pressão reduzida. A solução aquosa de acetonitrilo do resíduo foi seca por congelamento para se obter 6,1 g de acetóximetil {7-Cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-il} carbonato na forma de um sólido amorfo branco.

$^1\text{HRMN}$ (tolueno- d_8 , 100°C) dppm: 1,3-1,8(4H, m), 1,6(3H, s), 2,3(3H, s), 2,4(3H, s), 2,7-4,4(2H, m), 5,6(2H, dd, $J=5,5$ Hz, 10,4 Hz), 5,6-5,9(1H, m), 6,5(1H, d, $J=8,4$ Hz), 6,6(1H, br), 6,7(1H, dd, $J=2,3$, 8,4 Hz), 6,8-7,2(5H, m), 7,3 (1H, d, $J=2,1$ Hz), 7,4(1H, 1,6 Hz).

Exemplo 25 Exemplo de Referência

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

Adicionou-se dimetilsulfóxido (DMSO) (3 ml), anidrido acético (1,5 ml), e ácido acético (1,5 ml) a tolvaptano (1,0 g, 2,2 mmol), e a mistura reaccional foi agitada a 70°C durante 4 horas. Adicionou-se água e solução aquosa de hidróxido de sódio 1N à mistura reaccional e a mistura foi extraída com acetato de etilo, lavou-se com uma solução de cloreto de sódio saturado, secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Após filtração e concentração sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (n-hexano: acetato de etilo=80:20→20:80). O produto purificado foi concentrado sob pressão reduzida para se obter 0,62 g de 7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-5-metiltiometóxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina na forma de um sólido branco amorfo.

¹HRMN(DMSO-d₆, 100°C) dppm:

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

Exemplo 26 Exemplo de Referência

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

Dissolveu-se 7-Cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-5-metiltiometóxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-

benzo[b]azepina (509 mg, 1,0 mmol) em 1,2 diclorometano (10 ml). Adicionou-se cloreto sulfúrico (0,12 ml, 1,5 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos. A mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida. Adicionou-se acetonitrilo (10 ml), ácido fórmico (0,68 ml, 10 mmol), e trietilamina (1,4 ml, 10 mmol) ao resíduo, e a mistura foi agitada a 70°C durante 30 minutos. Após arrefecimento à temperatura ambiente, adicionou-se água, e a mistura foi extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi extraída duas vezes com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio. Adicionou-se pouco a pouco ácido cítrico à fase aquosa até não se observar nenhuma espuma, e a fase aquosa foi extraída com diclorometano duas vezes. A fase orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio anidro. Após filtração e concentração sob pressão reduzida, o resíduo foi dissolvido em acetato de etilo com aquecimento, e a substância insolúvel foi removida por filtração enquanto está quente. Após arrefecimento do filtrado, os precipitados resultantes foram recolhidos por filtração e secos para se obter 180 mg de dihidrogeno fosfato de {7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-

benzo[b]azepina-5-iloximetil} na forma de um pó branco.

¹HRMN(DMSO-d₆, 100°C) dppm:

1,6-2,2(4H, m), 2,3-2,4(6H, m), 2,84-4,3(2H, m), 4,9-5,2(2H, m), 5,2-5,3(1H, m), 6,7-7,7(10H, m), 9,81(1H, br).

Exemplo 27 Exemplo de Referência

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

Dissolveu-se 7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-5-metiltiometóxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-

benzo[b]azepina (509 mg, 1,0 mmol) em 1,2 diclorometano (10 ml). Adicionou-se cloreto sulfúrico (0,12 ml, 1,5 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos. A mistura reaccional obtida foi concentrada sob pressão reduzida. Adicionou-se acetonitrilo (10 ml), acetato de sódio (246 mg, 2,0 mmol), e iodeto de sódio (450 mg, 3,0 mmol) ao resíduo e depois a mistura foi aquecida sob refluxo durante 1 hora. Após arrefecimento à temperatura ambiente, foi adicionado acetato de etilo, e o resíduo insolúvel foi removido por filtração. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (n-hexano: acetato de etilo=65:35→50:50). O produto purificado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido em acetonitrilo aquoso. Após concentração à temperatura ambiente sob pressão reduzida, os precipitados resultantes foram recolhidos por filtração e secos para se obter 280 mg de 5-acetóximetóxi-7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina na forma de um pó branco.

¹HRMN(tolueno-d₈, 100°C) dppm:

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

Exemplo 28 Exemplo de Referência

{7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-
2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-il} (2-
cloroetil)carbamato

Suspendeu-se tolvaptano (1,0 g, 2,2 mmol) em tolueno (7 ml). Adicionou-se isocianato de 2-cloroetilo (0,28 ml, 3,3

mmol) e 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (27 mg, 0,22 mmol) e a mistura foi agitada a 80°C durante 24 horas. Após arrefecimento à temperatura ambiente os materiais insolúveis foram filtrados e lavados com acetato de etilo. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (n-hexano: acetato de etilo=54:46→33:67). O produto purificado foi concentrado sob pressão reduzida para se obter 1,0 g de {7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-il} (2-cloroetil)carbamato na forma de um sólido branco amorfo.

¹HRMN(DMSO-d₆, 100°C) dppm:

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

Exemplo 29 Exemplo de Referência

Cloreto de (2-{7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-il} (2-cloroetil)carbamato (330 mg), e depois a mistura foi aquecida a 170°C durante 15 minutos (reactor de microondas). Após arrefecimento à temperatura ambiente, a mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida. Ao resíduo foi adicionado acetato de etilo, e os precipitados resultantes foram recolhidos por filtração e secos para obter 120 mg de cloreto de (2-{7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-

1H-benzo[b]azepina-5-iloxicarbonilamino}-etil)-
trimetilamônio na forma de um pó branco. ¹HRMN (DMSO-d₆,
100°C) dppm:

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

Exemplo 30

{7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-
2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-il}2,2-dimetil-
propioniloximetilsuccinato.

{7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-
2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-il} 2,2-dimetil-
propioniloximetilsuccinato amorfo foi preparado de forma
semelhante ao Exemplo 5 acima.

¹HRMN (DMSO-d₆, 100°C)dppm:

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

Exemplo 31 Exemplo de Referência

{7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-
2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-il}
(etóxicarbonilmetil-metil-carbamoiloxi)acetato

{7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-
2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-il} cloroacetato
(500 mg, 0,95 mmol), cloridrato de etil sarcosinato (230
mg, 1,5 mmol), e adicionou-se carbonato de potássio (414

mg, 3,0 mmol) a dimetilformamida (DMF) (5 ml), e a mistura foi agitada a 60°C durante 1 hora. Adicionou-se água à mistura reaccional, e os precipitados resultantes foram recolhidos por filtração e lavados com água. Os precipitados foram dissolvidos em acetato de etilo, secos sobre sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (n-hexano: acetato de etilo=36:64→15:85). O produto purificado foi concentrado sob pressão reduzida. Adicionou-se água ao resíduo e os precipitados resultantes foram recolhidos por filtração e secos para se obter 330 mg de {7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-il} (etóxicarbonilmetil-metil-carbamoiloxi)acetato na forma de um pó branco. ¹HRMN (DMSO-d₆)dppm:

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

Exemplo 32 Exemplo de Referência

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

Dissolveu-se 7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-il metil-aminoacetato (0,34 g, 0,65 mmol), e (5-metil-1,3-dioxolano-2-ona-4-il)-metil 4-nitrofenil carbonato (0,22 g, 0,74 mmol) em DMF (5 ml), e a mistura foi agitada à temperatura

ambiente de um dia para o outro. Adicionou-se água à mistura reaccional, e a mistura foi extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com água, com uma solução aquosa de cloreto de sódio saturada, e depois seca sobre sulfato de sódio. Após filtração e concentração o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (n-hexano: acetato de etilo) para obter 0,44 g (43%) de {7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-il} [metil-(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il-metóxicarbonil)-amino]acetato na forma amorfa.

¹HRMN (DMSO-d₆, 100°C) dppm:

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

Exemplo 33 Exemplo de Referência

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

Adicionou-se 4-bromometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (0,12 g, 0,61 mmol) a uma solução de acetonitrilo (5 ml) de 7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-il metilaminoacetato (0,30 g, 0,58 mmol) e trietilamina (0,10 ml, 0,69 mmol), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura reaccional foi concentrada e adicionou-se água ao resíduo. A mistura foi extraída com acetato de etilo, lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e seca sobre sulfato de sódio. Após a filtração e concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia em

silical gel (n-hexano: acetato de etilo). O resíduo resultante foi dissolvido em acetato de etilo, e ácido clorídrico 4N - acetato de etilo foi adicionado para formar o cloridrato e depois cristalizado. Os cristais resultantes foram recolhidos por filtração e secos ao ar para se obter 90 mg (23%) de cloridrato de {7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-il} [metil-(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il-metil)-amino]acetato na forma de um pó branco.

Ponto de fusão: 162,0-163,6°C

¹HRMN(DMSO-d₆, 100°C) dppm:

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

Exemplo 34 Exemplo de Referência

Cloridrato de {7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-il} [4-(2,2-dimetil-propionil)-piperazin-1-il]acetato.

Dissolveu-se dicloridrato de 1-{7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-il}oxycarbonilmetil}-piperazina (200 mg, 0,31 mmol) em piridina (2 ml). Adicionou-se cloreto de trimetilacetilo (0,1 ml, 0,75 mmol), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 20 horas. Adicionou-se acetato de etilo à mistura reaccional, e a mistura foi lavada sequencialmente com uma solução aquosa de sulfato de cobre e uma solução aquosa de sulfato de sódio aquosa, seca sobre sulfato de sódio anidro. Depois de filtração e concentração sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (acetato de etilo:

metanol=100:0→98:2). O produto purificado foi concentrado sob pressão reduzida e adicionou-se uma solução de cloreto de hidrogénio 4N em acetato de etilo (0,5 ml) à solução de acetato de etilo (2 ml) do resíduo. Adicionou-se à solução éter dietílico, e os precipitados resultantes foram recolhidos por filtração e secos para obter 70 mg de cloridrato de {7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-il} [4-(2,2-dimetil-propionil)-piperazin-1-il]acetato na forma de pó branco.

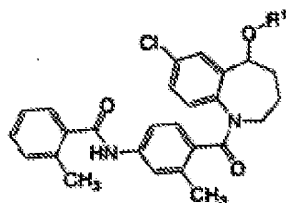
Ponto de fusão: 194-195°C

¹HRMN(DMSO-d₆)dppm:

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

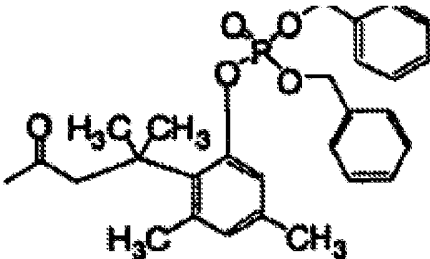
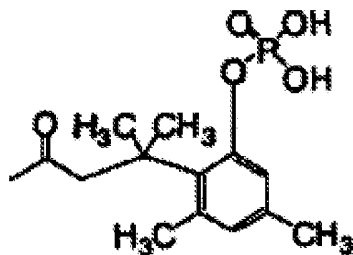
A Tabela 1 apresenta as fórmulas químicas dos compostos obtidos nos Exemplos de referência 1 a 34.

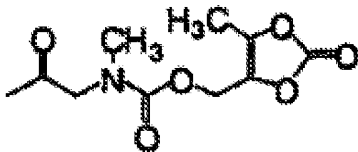
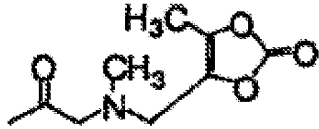
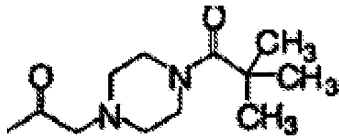
Tabela 1



Exemplo de Referência	R¹	Sal
1	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$	-
2	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2^- \text{Na}^+$	-
3	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2^- \text{K}^+$	-
4	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2^- \text{Na}^+$	-
5	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	-
6	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	-
7	$\approx -\text{COCH}_2\text{SCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	-
8	$\approx -\text{COCH}_2\text{SCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	-
9	$\approx -\text{COCH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	-
10	$\approx -\text{CO}(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$	-
11	$\approx -\text{COCH}_2\text{Cl}$	-
12	$\approx$	-
13	$\approx$	2HCl
14	$\approx$	2HCl
15	$\approx -\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	HCl
16	$\approx -\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{Cl}$	-
17	$\approx$	-
18	$\approx -\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Cl}$	
19	$\approx -\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCOCH}_3$	-

Tabela 1 (continuação)

Exemplo	R ¹	Sal
20 *		-
21 *		-
22*	-CO ₂ CH ₂ Cl	-
23 *	-CO ₂ CH ₂ I	-
24 *	-CO ₂ CH ₂ OCOCH ₃	-
25 *	-CH ₂ SCH ₃	-
26 *	-CH ₂ OPO(OH) ₂	-
27*	-CH ₂ OCOCH ₃	-
28*	-CH ₂ CONH(CH ₂) ₂ Cl	-
29 *	-CONH(CH ₂) ₂ N ⁺ (CH ₃) ₃ Cl ⁻	-
30	-CO(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₂ OCOC(CH ₃) ₃	-
31*	-COCH ₂ OCON(CH ₃)CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃	-

Exemplo	R ¹	Sal
32 *		-
33 *		HCl
34 *		HCl
Exemplos de Referência *		

Exemplo 35 a Exemplo 104

Os compostos dos Exemplos de Referência seguintes 36, 37, e 63 foram preparados da mesma maneira que no Exemplo 1 referido acima, utilizando os materiais de partida correspondentes.

Os compostos dos Exemplos seguintes 62, 64, 65, 66, 86 e 87 foram preparados da mesma maneira que no Exemplo 5 acima, utilizando os materiais de partida correspondentes.

Os compostos dos Exemplos seguintes 35, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 68, 92, 69 e 93 foram preparados da mesma maneira que no Exemplo de Referência 10 acima, utilizando os materiais de partida correspondentes.

Os compostos dos Exemplos de Referência seguintes 42, 43, 67, 77, 78, 85, 95 e 103 foram preparados da mesma maneira que no Exemplo de Referência 12 acima, utilizando os materiais de partida correspondentes.

Os compostos dos Exemplos de Referência seguintes 39, 55, 56, 57, 58, 60, 61, 74, 75, 76, 81, 82 e 84 foram

preparados da mesma maneira que no Exemplo de Referência 13, utilizando os materiais de partida correspondentes.

Os compostos dos Exemplos de Referência seguintes 38, 41, 53, 54, 59, 70, 71, 72, 73, 79, 80 e 83 e Exemplo 41 foram preparados da mesma maneira que no Exemplo de Referência 15 acima, utilizando os materiais de partida correspondentes.

O composto do Exemplo de Referência seguinte 91 foi preparado da mesma maneira que no Exemplo de Referência 17 acima, utilizando os materiais de partida correspondentes.

Os compostos dos Exemplos de Referência seguintes 88, 89 e 90 foram preparados da mesma maneira que no Exemplo de Referência 19 acima, utilizando os materiais de partida correspondentes.

O composto do Exemplo de Referência seguinte 40 foi preparado da mesma maneira que no Exemplo de Referência 24 acima, utilizando o material de partida correspondente.

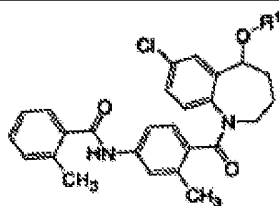
O composto do Exemplo de Referência seguinte 44 foi preparado da mesma maneira que no Exemplo de Referência 28 acima, utilizando os materiais de partida correspondentes.

O composto do Exemplo de Referência seguinte 94 foi preparado da mesma maneira que no Exemplo de Referência 32 acima, utilizando os materiais de partida correspondentes.

Os compostos dos Exemplos de Referência seguintes 96, 9, 98, 99, 100, 101, 102, e 104 foram preparados da mesma maneira que no Exemplo de Referência 34 acima, utilizando os materiais de partida correspondentes.

A Tabela 2 apresenta as fórmulas químicas e as propriedades físicas tais como RMN e MS dos compostos obtidos nos Exemplos e Exemplos de Referência 35 a 104.

Tabela 2



Exemplo de Referência R1	NMR	MS	Sal
35 $-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 100 °C) δ ppm: 1.55-1.70 (4H, m), 1.75-2.05 (4H, m), 2.25-2.35 (2H, m), 2.37 (8H, s), 2.40-2.65 (2H, m), 3.153.50 (1H, m), 3.55 (3H, s), 3.75-4.15 (1H, m), 5.55-6.00 (1H, m), 6.95-7.05 (2H, m), 7.15-7.45 (7H, m), 7.55 (1H, s), 8.79 (1H, br).	581	-
36 $-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 1.7-2.1 (6H, m), 2.2-2.4 (8H, m), 2.5-2.55 (2H, m), 3.0-4.4 (2H, m), 5.9-6.0 (1H, m), 6.5-7.1 (2H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.3-7.4 (4H, m), 7.57 (1H, s), 8.8 (1H, br).	563	-
37 $-\text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 2.2-2.5 (4H, m), 2.37 (8H, s), 3.04.4 (2H, m), 4.13 (2H, s), 4.35 (2H, s), 5.9-6.1 (1H, m), 6.5-7.1 (2H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.3-7.4 (4H, m), 7.57 (1H, s), 8.8 (1H, br).	565	-

Exemplo de Referência	R ¹	RMN	MS	Sal
38*	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{NHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	¹ H-NMR (DMSO- d ₆) dppm: 1.38 (9H, s), 1.6-2.2 (4H, m), 2.37 (6H, s), 2.5-2.7 (2H, m), 3.29 (2H, dd, J=6.4Hz, 12.9Hz), 3.0-4.3 (2H, m), 5.8-6.1 (1H, m), 6.3 (1H, br), 6.8-7.1 (2H, m), 7.1-7.5 (7H, m), 7.56 (1H, s), 9.82 (1H, br).	620	-
39*	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$	¹ H-NMR (DMSO- d ₆) dppm: 1.6-2.2 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.8-4.3 (2H, m), 2.9 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.1 (2H, t, J=6.9 Hz), 5.9-6.1 (1 H, m), 6.8-7.1 (2H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.3-7.5 (4H, m), 7.56 (1H, s), 8.2 (3H, br), 9.87 (1H, br).	520	Cloridrato

Exemple	R ¹	RMN	MS	Sal
40*	-CO ₂ CH ₂ OPO(OH) ₂	¹ H-NMR (DMSO- d ₆) dppm: 1.3-2.1 (4H, m), 2.2-2.4 (6H, m), 2.0-4.0 (2H, m), 5.3-5.6 (2H, m), 5.7-6.0 (1H, m), 6.4-7.7 (10H, m), 10.0 (1H, br)	603	-
41	-CO(CH ₂) ₂ CONH ₂	¹ H-NMR (Toluene- d ₈) dppm: 1.5-1.8 (4H, m), 2.0-2.2 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.4-2.6 (2H, m), 2.5-5.0 (2H, m), 4.0-4.7 (2H, m), 5.8-6.1 (1H, m), 6.4-6.8 (3H, m), 6.8-7.2 (5H, m), 7.29 (1H, s), 7.36 (1H, s)	548	-

Exemplo	R ¹	RMN	MS	Sal
42 *	-COCH ₂ NHCH ₂ CO ₂ CH ₃	¹ H-NMR (DMSO- d ₆) dppm: 1.7-2.2 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.8-4.3 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.85 (2H, s), 3.99 (2H, s), 6.0-6.2 (1 H, m), 6.7-7.1 (2H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.3-7.5 (4H, m), 7.56 (1H, s), 9.87 (1 H, br).	578	Hydrochloride

Exemplo	R ¹	RMN	MS	Sal
43 *	-COCH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	¹ H-NMR (DMSO- d ₆) dppm: 1.21 (3H, t J=7.1 Hz), 1.7-2.2 (4H, m), 2.366 (3H, s), 2.371 (3H, s), 2.59 (3H, s), 2.8-4.3 (2H, m), 3.61 (2H, s), 3.77 (2H, s), 4.14 (2H, q, J=7.1 Hz), 5.9-6.1 (1H, m), 6.8-7.1 (2H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.3-7.5 (4H, m), 7.56 (1H, s), 9.80 (1H, br).	606	Cloridrato

Exemple	R ¹	RMN	MS	Sal
44 *	-CONHC ₂ H ₅	¹ H-NMR (DMSO- d ₆) dppm: 1.09 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.6-2.2 (4H, m), 2.46 (6H, s), 2.85 (3H, s), 2.8-4.3 (2H, m), 3.11 (2H, dq, J=7.1, 5.7 Hz), 3.6-4.6 (1H, br), 5.7-5.9 (1H, m), 6.6-7.2 (4H, m), 7.2-7.5 (5H, m), 7.55 (1H, s), 9.79 (1H, br).	520	-
45 *	-CO(CHO ₂) ₈ CH ₃	¹ H-NMR (CDCl ₃) dppm: 0.73-0.97 (3H, m), 1.11-2.59 (26.7H, m), 2.68-2.89 (1H, m), 2.98-3.97 (0.3H, m), 4.70-5.15 (1H, m), 5.85-6.17 (1.2H, m), 6.46-6.67 (1H, m), 6.84-7.68 (8.8H, m).	-	-

Exemple	R ¹	RMN	MS	Sal
46 *	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	¹ H-NMR (CDCI ₃) dppm : 0.80-0.93 (3H, m), 1.13-2.62 (30.7H, m), 2.70-2.92 (1H, m), 2.99-3.95 (0.3H, m), 4.70-5.14 (1H, m), 5.84-6.16 (1.2H, m), 6.44-6.66 (1H, m), 6.85-7.78 (8.8H, m).	-	-
47 *	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	¹ H-NMR (CDCI ₃) dppm: 0.79-0.95 (3H, m), 1.10-2.63 (34.7H, m), 2.71-2.93 (1H, m), 2.98-4.03 (0.3H, m), 4.72-5.13 (1H, m), 5.88-6.16 (1.2H, m), 6.47-6.67 (1H, m), 6.86-7.74 (8.8H, m).	-	-

Exemple	R ¹	RMN	MS	Sal
48 *	-CO(CH ₂) ₁₆ CH ₃	¹ H-NMR (CDCl ₃) dppm : 0.88 (3H, t, J = 6.6 Hz), 1.15-1.50 (28H, m), 1.60-1.95 (4H, m), 2.05-2.60 (9H, m), 2.75-2.95 (1H, m), 4.75-5.10 (1H, m), 5.85-6.10 (1H, m), 6.50-6.65 (1H, m), 6.85-7.05 (3H, m), 7.15-7.75 (8H, m).	714	-
49 *	-CO(CH ₂) ₁₈ CH ₃	¹ H-NMR (CDCl ₃) dppm: 0.88 (3H, t, J = 6.7 Hz), 1.15-1.50 (32H, m), 1.60-2.00 (4H, m), 2.05-2.60 (9H, m), 2.75-2.95 (1H, m), 4.70-5.10 (1H, m), 5.85-6.10 (1H, m), 6.45-6.65 (1H, m), 6.85-7.10 (3H, m), 7.15-7.75 (8H, m).	742	-

Exemplo	R ¹	RMN	MS	Sal
50 *	-CCC ₃ H ₇	¹ H-NMR (CDCI ₃) dppm: 1.03 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.6-1.8 (4H, in 2.0-2.5 (4H, m), 2.43 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.81 (1H, t, J = 11.6Hz), 4.7-5.1 (1H, m), 5.9-6.1 (1H, m), 6.5-6.6 (1H, m), 6.9-7.9 (9H, m).	519	-
51 *	-CO(CH ₂) ₄ CH ₃	¹ H-NMR (CDCI ₃) dppm : 0.8-1.0 (3H, m), 1.2-1.4 (2H, m), 1.6-1.9 (4H, m), 2.1-2.6 (4H, m), 2.44 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.81 (1H, t, J = 11.5 Hz), 4.7-5.1 (1H, m), 5.8-6.1 (1H, m), 6.4-6.6 (1H, m), 6.9-7.7 (9H, m).	547	-

Exemple	R ¹	RMN	MS	Sal
52 *	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$	¹ H-NMR (CDCl ₃) dppm: 0.8-1.0 (3H, m), 1.2-1.5 (8H, m), 1.6-1.9 (4H, m), 2.0-2.5 (4H, m), 2.42 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.80 (1H, t, J = 11.5 Hz), 4.7-5.1 (1H, m), 5.9-6.1 (1H, m), 6.5-6.6 (1H, m), 6.9-8.0 (9H, m).	575	-
53 *	$-\text{COCH}_2\text{NHCOCH}_2\text{NHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	¹ H-NMR (CDCl ₃) dppm: 1.3-1.5 (9H, m), 1.7-1.9 (2H, m), 2.1-2.3 (2H, m), 2.4-2.6 (6H, m), 2.8-2.9 (1H, m), 3.6-4.3 (3H, m), 4.7-5.0 (1H, m), 5.1-5.3 (1H, m), 5.7-6.2 (2H, m), 6.5-8.0 (10H, m).	663	-

Exemplo	R ¹	RMN	MS	Sal
54 *	-COCH ₂ NHCOCH ₂ NHCOCH ₂ NHCOCH ₂ NHCO ₂ C (CH ₃) ₃	¹ H-NMR (CDCl ₃) dppm : 1.36 (9H, s), 1.7-2.0 (2H, m), 2.1-2.3 (2H, m), 2.4-2.6 (6H, m), 2.7-2.9 (1H, m), 3.8-4.4 (1H, m), 4.7-4.8 (1H, m), 4.9-5.3 (2H, m), 5.8-6.2 (2H, m), 6.5-8.2 (10H, m),	720	-
55 *	-COCH ₂ NHCOCH ₂ NH ₂	¹ H-NMR (DMSO- d ₆) dppm: 1.6-2.2 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.7-2.9 (1H, m), 3.6-3.8 (2H, m), 4.0-4.3 (2H, m), 4.6-4.8 (1H, m), 5.9-6.1 (1H, m), 6.6-7.8 (10H, m), 8.19 (3H, brs), 8.8-9.0 (1H, m), 10.27 (1H, s).	563	Cloridrato

Exemplo	R ¹	RMN	MS	Sal
56 *	-COCH ₂ NHCOCH ₂ NH ₂	¹ H-NMR (DMSO- d ₆) dppm : 1.6-2.2 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.6-3.0 (1H, m), 3.2-3.3 (2H, m), 3.9-4.2 (2H, m), 4.5-4.9 (1H, m), 5.7-6.1 (1H, m), 6.6-7.8 (10H, m), 8.0-8.4 (1H, m), 10.22 (1H, s).	563	-
57 *	-COCH ₂ NHCOCH ₂ NH ₂	¹ H-NMR (DMSO- d ₆) dppm : 1.6-2.2 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.8-3.0 (1H, m), 3.2-4.2 (4H, m), 4.5-4.9 (1H, m), 5.8-6.0 (1H, m), 6.47 (2H, s), 6.6-7.8 (10H, m), 8.5-8.7 (1H, m), 10.24 (1H, s).	563	Fumarato

Exemplo	R ¹	RMN	MS	Sal
58 *	-COCH ₂ NHCOCH ₂ NH ₂	¹ H-NMR (DMSO- d ₆) dppm 1.6-2.2 (4H, m), 2.30 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.8-3.0 (1H, m), 3.4-3.8 (2H, m), 4.0-4.4 (2H, m), 4.6-4.9 (1H, m), 5.8-6.0 (1H, m), 6.6-7.8 (10H, m), 8.03 (3H, brs), 8.7-9.0 (1H, m), 10.25 (1H, s).	563	Metanossulfonato
59 *	-COCH ₂ N(CH ₃)CO ₂ C(CH ₃) ₃	¹ H-NMR (CDCl ₃) dppm: 1.3-1.5 (9H, m), 1.6-1.9 (2H, m), 2.0-2.3 (2H, m), 2.4-2.6 (6H, m), 2.7-3.0 (4H, m), 3.9-4.3 (2H, m), 4.7-5.1 (1H, m), 5.9-6.2 (1H, m), 6.5-6.7 (1H, m), 6.8-7.8 (10H, m).	620	-

Exemplo	R ¹	RMN	MS	Sal
60 *	-COCH ₂ NHCOCH ₂ NHCOCH ₂ NH ₂	¹ H-NMR (DMSO- d ₆) dppm: 1.5-2.2 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.8-3.0 (1H, m), 3.5-3.7 (1H, m), 3.8-4.2 (6H, m), 4.6-4.9 (1H, m), 5.8-6.1 (1H, m), 6.4-7.8 (10H, m), 8.11 (3H, brs), 8.5-8.9 (2H, m).	620	Cloridrato
61 *	-COCH ₂ NHCH ₃	¹ H-NMR (DMSO- d ₆) dppm : 1.7-2.2 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.38 (3H, s) 2.64 (3H, s), 2.7-2.9 (1 H, m), 4.0-4.4 (2H, m), 4.5-4.7 (1H, m), 6.0-6.2 (1H, m), 6.6-7.8 (10H, m) 9.40 (2H, brs), 10.29 (1H, s).	520	Cloridrato

Exemple	R1	RMN	MS	Sal
62	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	¹ H-NMR (DMSO- d6, 100°C) δppm : 1.18 3h (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.75-2.10 (4H, m), 2.37 (6H, s), 2.60-2.70 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 3.15-3.50 (1H, m), 3.75-4.10 (1H, m), 4.09 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.90-6.00 (1H, m), 6.85-7.05 (2H, m), 7.10-7.25 (3H, m), 7.30-7.45 (4H, m), 7.55 (1H, s), 9.76 (1H, br).	577	-

Exemple	R ¹	RMN	MS	Sal
63	-CO(CH ₂) ₄ CO ₂ H	¹ H-NMR (DMSD- d6, 100°C) δppm : 1.50-1.70 (4H, m), 1.75-2.10 (4H, m), 2.20-2.35 (2H, m), 2.37 (6H, s), 2.40-2.50 (2H, m), 3.15-3.50 (1H, m), 3.70-4.15 (1H, m), 5.90-6.00 (1H, m), 6.80-7.05 (2H, m), 7.10-7.25 (3H, m), 7.25-7.40 (4H, m), 7.56 (1H, s), 9.76 (1H, br), 11.30 (1H, br).	577	-

Exemplo	R ¹	RMN	MS	Sal
64	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	¹ H-NMR (DMSO _d , 100°C) δ ppm 1.70-2.15 (6H, m), 2.35-2.45 (2H, m), 2.37 (6H, s), 2.50-2.60 (2H, m), 3.10-3.55 (1H, m), 3.60 (3H, s), 3.75-4.15 (1H, m), 5.90-6.00 (1H, m), 6.85-7.05 (2H, m), 7.10-7.25 (3H, m), 7.25-7.45 (4H, m), 7.56 (1H, s), 9.77 (1H, br).	577	-

Exemple	R ¹	RMN	MS	Sal
65	-CO(CH ₂) ₂ CO ₂ (CH ₂)OH	¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C) δ ppm : 1.75-2.10 (4H, m), 2.37 (6H, s), 2.60-2.75 (4H, m), 3.10-3.50 (1H, m), 3.58 (2H, q, J = 5.4 Hz), 3.75-4.10 (1H, m), 4.08 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.24 (1H, t, J = 5.4 Hz), 5.90-6.00 (1H, m), 6.85-7.05 (2H, m), 7.10-7.45 (7H, m), 7.56 (1H, s), 9.76 (1H, br).	593	-

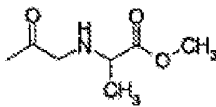
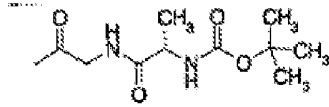
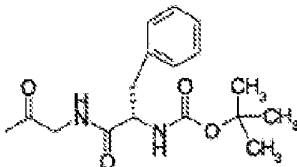
Exemplo	R ¹	RMN	MS	Sal
66	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	¹ H-NMR (DMSD6, 100°C) δ ppm : 0.88 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.75-2.05 (5H, m), 2.37 (6H, s), 2.60-2.80 (4H, m), 3.15-3.55 (1H, m), 3.70-4.15 (1H, m), 3.85 (2H, d, J = 6.5 Hz), 5.90-6.00 (1H, m), 6.85-7.05 (2H, m), 7.10-7.25 (3H, m), 7.39-7.45 (4H, m), 7.55 (1H, s), 9.75 (1H, br).	605	-
67 *	$-\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	¹ H-NMR (CDCI3) dppm: 1.02-1.34 (3H, m), 1.43-3.72 (23H, m), 3.75-4.28 (2H, m), 4.69-5.19 (1H, m), 5.85-6.16 (1.2H, m), 6.47-6.68 (1 H, m), 7.86-8.04 (8.8H, m).	633	-

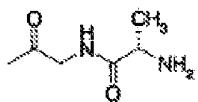
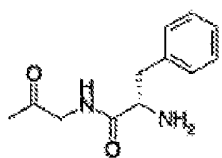
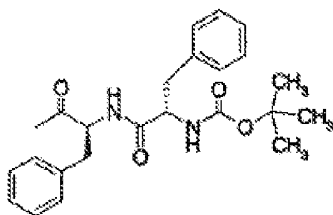
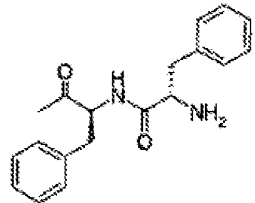
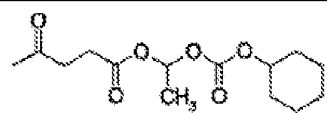
Exemplo	R ¹	RMN	MS	Sal
68 *	-COC(CH ₃) ₂ OCOCH ₃	¹ H-NMR (CDCl ₃) dppm 1.40-2.63 (19.6H, m), 2.68-2.93 (1H, m), 3.02-4.03 (0.4H, m), 4.71-5.13 (1H, m), 5.88-6.15 (1.2H, m), 6.45-6.68 (1H, m), 6.82-7.78 (8.8H, m)	576	-
69 *	-COCH ₃	¹ H-NMR (CDCl ₃) dppm: 1.63-1.96 (2H, m), 2.03-2.36 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.39-2.69 (6.6H, m), 2.72-2.95 (1H, m), 3.09-3.89 (0.4H, m), 4.70-5.16 (1H, m), 5.84-6.18 (1.2H, m), 6.48-6.67 (1H, m), 6.83-7.76 (8.8H, m)	-	-

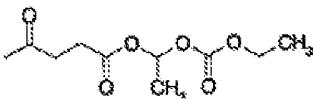
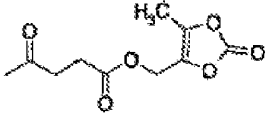
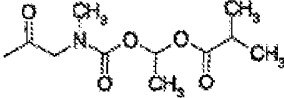
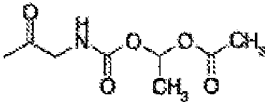
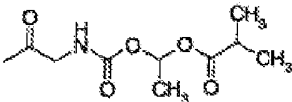
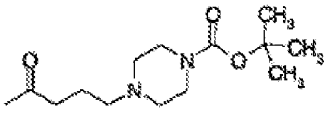
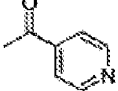
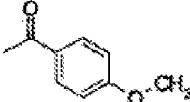
Exemplo	R ¹	RMN	MS	Sal
70 *	$-\text{COC}_2\text{NHCOCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	¹ H-NMR (DMSO- d6) δ ppm : 1.6-2.2 (4H, m), 2.34. (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.5-2.9 (6H, m), 3.9-4.1 (3H, m), 4.1-4.5 (2H, m), 4.5-4.9 (1H, m), 5.8-6.1 (1H, m), 6.6-8.0 (10H, m), 9.1-9.4 (1H, m), 10.11 (1H, brs), 10.28 (1H, s).	591	Cloridrato
71 *	$-\text{COCH}_2\text{NHCOCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{COzC}(\text{CH}_3)_3$	¹ H-NMR (CDCI ₃) δ ppm :1.47 (9H, s), 1.7-1.9 (2H m), 2.0-2.3 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.7-3.0 (1H, m), 2.96 (3H, s), 3.8-4.4 (4H, m), 4.7-5.1 (1H, m), 5.9-6.2 (1H, m), 6.5-7.6 (10H, m), 7.71 (1H, brs).	677	-

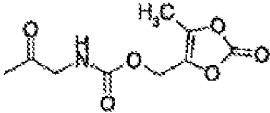
Exemple	R ¹	RMN	MS	Sal
72 *	-COCH ₂ N(CH ₃)COCH ₂ NHCO ₂ (CH ₃) ₃	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm: 1.44 (9H, s), 1.7-1.9 (2H, m), 2.0-2.3 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.7-3.1 (1H,m), 3.11 (3H, s), 3.9-4.4 (4H, m), 4.7-5.1 (1H, m), 5.3-5.6 (1H, m), 5.8-6.2 (1H, m), 6.5-7.5 (10H, m), 7.68 (1H, brs).	677	-
73 *	-COCH ₂ N(CH ₃)COCH ₂ N(CH ₃)CO ₂ C(CH ₃) ₃	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm : 1.3-1.5 (9H, m), 1.5-1.9 (2H, m), 2.0-2.3 (2H, m) 2.44 (3H,s), 2.46 (3H, s), 2.7-3.1 (7H, m), 3.7-4.4 (4H, m), 4.7-5.1 (1H, m), 5.8-6.2 (1H, m), 6.4-6.6 (1H, m), 6.5-8.1 (10H, m).	691	-

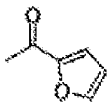
Exemplo	R ¹	RMN	MS	Sal
74 *	<chem>-COCH2HCOCH2NHCH3</chem>	¹ H-NMR (DMSO- d ₆) δppm : 1.5-2.2 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.36(3H, s), 2.56 (3H, s), 2.6-2.9 (1H, m), 3.7-3.9 (2H, m), 3.9-4.4 (2H, m), 4.5-4.9 (1H, m), 5.8-6.1 (1H, m), 6.6-7.8 (10H, m), 9.04 (2H, brs), 9.1-9.2 (1H, m), 10.28 (1H, s).	577	Cloridrato
75 *	<chem>-COCH2N(CH3)COCH2NH2</chem>	¹ H-NMR (DMSO- d ₆) δppm: 1.5-2.2 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.6-3.0 (1H, m), 3.10 (3H, s), 3.6-4.1 (2H, m), 4.2-4.9 (3H, m), 5.8-6.1 (1H, m), 6.6-7.8 (10H, m), 8.27 (3H, brs), 10.29 (1H, s).	577	Cloridrato

Exemplo	R ¹	RMN	MS	Sal
76 *	$-\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δppm : 1.5-2.2 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.53 (3H, d, J = 4.1 Hz), 2.7-3.0 (1H, m), 3.09 (3H, s), 3.9-4.5 (4H, m), 4.6-5.0 (1H, m), 5.8-6.1 (1H, m), 6.6-7.8 (10H, m), 9.01 (2H, brs), 10.28 (1H, s).	591	Cloridrato
77 *		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) dppm : 1.6-2.2 (4H, m), 2.367 (3H, s), 2.374 (3H, s), 2.8-4.3 (2H, m), 2.7-3.0 (4H, m), 3.6-3.8 (4H, m), 4.3 (1H, br), 6.0-6.1 (1H, m), 6.8-7.1 (2H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.3-7.5 (4H, m), 7.55 (1H, s), 9.8 (1H, br).	576	Cloridrato
78 *		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) dppm : 1.44 (3H, d, J=7.1Hz), 2.0-2.4 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.8-4.3 (2H, m), 3.73 (3H, s), 3.9-4.0 (3H, m), 6.0-6.1 (1H, m), 6.8-7.1 (2H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.3-7.5 (4H, m), 7.54 (1H, s), 9.86 (1H, br).	592	Cloridrato
79 *		¹ H-NMR (CDCl ₃) dppm : 12-1.6 (12H, m), 1.7-2.0 (2H, m), 2.1-2.3 (2H, m), 2.4-2.6 (6H, m), 2.7-2.9 (1H, m), 3.8-4.4 (1H, m), 4.7-4.8 (1H, m), 4.9-5.3 (2H, m), 5.8-6.2 (2H, m), 6.5-8.2 (10H, m).	677	-
80 *		¹ H-NMR (CDCl ₃) δppm : 1.2-1.4 (9H, m), 1.7-1.9 (2H, m), 2.0-2.3 (2H, m), 2.5-2.6 (6H, m), 2.7-3.2 (3H, m), 3.7-4.5 (3H, m), 4.7-5.1 (1H, m), 5.8-6.1 (1H, m), 6.5-8.0 (15H, m).	753	-

Exempio	R ¹	RMN	MS	Sal
81 *		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δppm : 1.3-1.5 (3H, m), 1.7-2.4 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.7-2.9 (1H, m), 3.9 (1H, brs), 4.0-4.3 (2H, m), 4.5-4.9 (1H, m), 5.8-6.1 (1H, m), 6.6-7.8 (10H, m), 8.27 (3H, brs), 8.9-9.1 (1H, m), 10.26 (1H, s).	577	Cloridrato
82 *		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) dppm : 1.6-2.2 (4H, m), 2.32 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.7-3.2 (3H, m), 4.0-4.3 (3H, m), 4.5-4.9 (1H, m), 5.9-6.1 (1H, m), 6.6-7.7 (15H, m), 8.27 (3H, brs), 8.9-9.3 (1H, m), 10.26 (1H, s).	653	Cloridrato
83 *		¹ H-NMR(CDCl ₃) dppm : 1.2-1.4 (9H, m), 1.6-2.2 (4H, m), 2.5-2.6 (6H, m), 2.7-3.2 (5H, m), 4.2-4.5 (1H, m), 4.7-5.1 (3H, m), 5.5-6.1 (1H, m), 6.4-8.1 (20H, m).	843	-
84 *		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) dppm : 1.5-2.2 (4H, m), 2.3-2.4 (6H, m), 2.6-3.2 (5H, m), 4.0-4.2 (1H, m), 4.5-4.8 (2H, m), 5.7-6.1 (1H, m), 6.6-7.8 (20H, m), 8.2 (3H, brs), 9.0-9.5 (1H, m), 10.2-10.5 (1H, m).	743	Cloridrato
85		¹ H-NMR(DMSO-d ₆ , 100°C) δppm : 1.10-2.10 (17H, m), 2.37 (6H, s), 2.60-2.80 (4H, m), 3.15-3.50 (1H, m), 3.75-4.20 (1H, m), 4.45-4.65 (1H, m), 5.90-6.00 (1H, m), 6.55-6.70 (1H, m), 6.85-7.05 (2H, m), 7.10-7.45 (7H, m), 7.55 (1H, s), 9.76 (1H, br).	719	-

Exemplo	R ¹	RMN	MS	Sal
86		¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 100°C) δ ppm : 1.21 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.44 (3H, d, J = 5.4 Hz), 1.75-2.10 (4H, m), 2.37 (6H, s), 2.60-2.80 (4H, m), 3.15-3.50 (1H, m), 3.60-4.10 (1H, m), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.90-6.00 (1H, m), 6.64 (1H, q, J = 5.4 Hz), 6.85-7.05 (2H, m), 7.10-7.45 (7H, m), 7.55 (1H, s), 9.75 (1H, br).	665	-
87		¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 100°C) δ ppm : 1.75-2.05 (4H, m), 2.11 (3H, s), 2.37 (6H, s), 2.65-2.85 (4H, m), 3.15-3.45 (1H, m), 3.75-4.05 (1H, m), 4.93 (2H, s), 5.90-6.00 (1H, m), 6.85-7.05 (2H, m), 7.10-7.25 (3H, m), 7.30-7.45 (4H, m), 7.55 (1H, s), 9.75 (1H, br).	661	-
88 *		¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 100°C) δ ppm : 1.06 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.35-1.45 (3H, m), 1.60-2.10 (4H, m), 2.37 (6H, s), 2.45-2.60 (1H, m), 2.95 (3H, s), 3.10-3.50 (1H, m), 3.75-4.15 (1H, m), 4.17 (2H, s), 5.95-6.05 (1H, m), 6.55-6.70 (1H, m), 6.85-7.05 (2H, m), 7.15-7.45 (7H, m), 7.56 (1H, s), 9.76 (1H, br).	678	-
89 *		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm : 1.40-2.65 (16H, m), 2.75-2.90 (1H, m), 3.80-4.25 (2H, m), 4.70-5.15 (1H, m), 5.20-5.40 (1H, m), 5.90-6.20 (1H, m), 6.50-8.05 (12H, m).	636	-
90 *		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm : 0.95-2.60 (20H, m), 2.75-2.90 (1H, m), 3.75-4.25 (2H, m), 4.70-5.15 (1H, m), 5.20-5.40 (1H, m), 5.90-6.15 (1H, m), 6.45-8.00 (12H, m).	664	-
91 *		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm : 1.33-1.52 (9H, m), 1.58-3.88 (26H, m), 4.70-5.12 (1H, m), 5.88-6.18 (1.2H, m), 6.57-6.65 (1H, m), 6.82-7.82 (8.8H, m).	-	-
92 *		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 1.8-2.1 (4H, m), 2.36 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.8-4.3 (2H, m), 6.2-6.3 (1H, m), 6.8-7.1 (2H, m), 7.1-7.5 (7H, m), 7.58 (1H, s), 7.93 (2H, d, J=5.8Hz), 8.82 (2H, d, J=5.8Hz), 9.82 (1H, br).	554	Cloridrato
93 *		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm : 1.77-2.00 (2H, m), 2.10-2.67 (6.6H, m), 2.78-3.00 (1H, m), 3.07-4.04 (3.4H, m), 4.75-5.24 (1H, m), 6.02-7.77 (12.6H, m), 7.97-8.24 (2.4H, m).	-	-

Exemplo	R ¹	RMN	MS	Sal
94*		¹ H-NMR(DMSO-d ₆ , 100°C) δppm : 1.70-2.15 (4H, m), 2.11 (3H, s), 2.37 (6H, s), 2.95-3.50 (1H, m), 3.60-4.25 (1H, m), 3.95 (2H, d, J = 6.1 Hz), 4.89 (2H, s), 5.90-6.05 (1H, m), 6.85-7.05 (2H, m), 7.10-7.45 (8H, m), 7.55 (1H, s), 5.80 (1H, br).	662	-
Exemplo	R ¹⁰¹	RMN	MS	Sal
95 *	-COCH ₃	¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δppm : 1.6-2.2 (7H, m), 2.37 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.8-4.3 (2H, m), 2.7-3.0 (4H, m), 3.4-3.7 (4H, m), 3-8 (2H, s), 5.3 (1H, br), 6.0-6.1 (1H, m), 6.8-7.1 (2H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.3-7.5 (4H, m), 7.56 (1H, s), 9.8 (1H, br).	-	Cloridrato
96 *	-COC ₃ H ₇	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δppm : 0.90 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.4-1.6 (2H, m), 1.8-2.2 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.7-3.0 (1H, m), 3.40 (8H, brs), 3.8-5.0 (5H, m), 5.9-6.2 (1H, m), 6.6-7.8 (10H, m), 10.28 (1H, s).	645	Cloridrato
97 *	-COC ₆ H ₅	¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δppm : 1.5-2.3 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.6-2.8 (1H, m), 3.62 (8H, brs), 3.8-4.9 (3H, m), 5.9-6.2 (1H, m), 6.6-7.8 (15H, m), 10.28 (1H, s).	679	Cloridrato
98 *	-CO(CH ₂) ₁₄ CH ₃	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δppm : 0.85 (3H, t, J = 6.4 Hz), 1.23 (24H, brs), 1.48 (2H, brs), 1.7-2.2 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.7-2.9 (1H, m), 3.40 (8H, brs), 3.6-5.0 (5H, m), 5.9-6.2 (1H, m), 6.6-7.8 (10H, m), 10.30 (1H, s).	813	Cloridrato
99 *	-CO(CH ₂) ₂ CO ₂ H	¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δppm : 1.6-1.9 (4H, m), 2.1-2.3 (2H, m), 2.4-2.9 (10H, m), 3.2-3.8 (9H, m), 4.7-5.1 (1H, m), 5.9-6.2 (2H, m), 6.5-6.7 (1H, m), 6.8-8.0 (10H, m).	675	Cloridrato
100 *	-CO(CHO ₂) ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δppm : 1.17 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.6-2.2 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.5-2.9 (4H, m), 3.39 (8H, brs), 4.0-5.0 (4H, m), 4.03 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.9-6.2 (1H, m), 6.6-7.8 (10H, m), 10.28 (1H, s), 10.8 (1H, brs).	703	Cloridrato

Exemplo	R ¹⁰¹	RMN	MS	Sal
101 *	-CO(CH ₂) ₃ CO ₂ C ₂ H ₅	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δppm : 1.18 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.6-2.3 (6H, m), 2.33 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.7-3.0 (4H, m), 3.42 (6H, brs), 4.0-4.9 (4H, m), 4.05 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.9-6.2 (1H, m), 6.6-7.8 (10H, m), 10.20 (1H, s), 11.0 (1H, brs).	717	Cloridrato
102 *	-CO(CHO ₂ CO ₂ CH ₃	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δppm : 1.6-2.2 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.5-3.0 (4H, m), 3.36 (8H, brs), 3.56 (3H, s), 4.0-5.0 (4H, m), 5.9-6.2 (1H, m), 6.6-7.8 (10H, m), 10.27 (1H, s).	689	Cloridrato
103 *		¹ H-NMR (CDCl ₃) δppm : 1.67-1.93 (2H, m), 2.03-2.32 (2H, m), 2.38-2.94 (11H, m), 3.16-4.12 (7H, m), 4.75-5.14 (1H, m), 5.92-7.68 (14H, m).	669	-
104 *	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ OH	¹ H-NMR (CDCl ₃) δppm : 1.02-1.34 (3H, m), 1.43-3.72 (23H, m), 3.75-4.28 (2H, m), 4.69-5.19 (1H, m), 5.85-6.16 (1.2H, m), 6.47-6.68 (1 H, m), 7.86-8.04 (8.8H, m).	633	-
Exemplos de Referência *				

Exemplo de Teste 1

Os compostos obtidos nos Exemplos 1, 50, e 52 foram utilizados como compostos de teste.

Cada composto de teste (Exemplos 1, 50, e 52) equivalentes a 10 mg de tolvaptano, e hipromelose (125 mg) foram suspensos em 25 ml de água para injectáveis num almofariz de porcelana para se obter uma suspensão equivalente a 0,4 mg de tolvaptano por ml de suspensão.

Um pó de tolvaptano seco por pulverização equivalente a 60 mg de tolvaptano que foi preparado de forma semelhante ao Exemplo 3 da publicação do pedido de patente japonesa de invenção não examinado N° 1999-21241 foi suspenso em 50 ml de água para injeção num almofariz de porcelana. Esta suspensão foi diluída três vezes com água para injeção, preparando uma suspensão de pó seco por pulverização equivalente a 0,4 mg de tolvaptano por ml de suspensão.

Foram efectuados os testes seguintes para examinar as características de absorção oral de cada suspensão. Ratos machos (peso corporal: cerca de 180 g) que tinham sido

privados de comida durante cerca de 18 horas foram utilizados como animais de teste. Cada uma das suspensões acima foram administradas à força por via oral utilizando uma sonda para administração oral numa dose de 2,5 ml/kg de peso corporal, produzindo 1 mg de tolvaptano por kg de peso corporal. As amostras de sangue foram recolhidas a partir da veia jugular com anestesia com éter dietílico em períodos de 0,5 hora, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, e 8 horas mais tarde após dosagem. As concentrações de soro de tolvaptano (ng/ml) foram determinadas utilizando UPLC-MS/MS (Waters).

Os parâmetros farmacocinéticos médios foram calculados a partir dos resultados. Os resultados são indicados na tabela seguinte.

Tabela 3

Composto de teste	AUC_∞ (ng.h/ml)	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (h)	MRT_∞ (h)
Tolvaptano	80,9±28,5	26,4±12,9	1,50±0,58	2,95±0,35
Exemplo 1	96,1±18,1	16,2±4,8	2,00±0,00	4,45±0,64
Exemplo 50	117,0±26,1	21,6±3,0	2,00±0,00	4,78±0,40
Exemplo 52	78,8±41,7	11,6±11,1	2,67±1,15	9,10±7,98
Média±DP (n=3 ou 4)				

A Tabela 3 revela que quando administrado *in vivo*, os compostos teste indicam um C_{max} mais pequeno do que o tolvaptano e tempos de concentração máxima do fármaco dos compostos de teste (T_{max}) são atrasados, quando comparados com o tolvaptano. Consequentemente, os compostos de teste possuem um efeito prolongado.

Exemplo de Teste 2

O composto obtido no Exemplo de referência 74 foi utilizado como composto de teste.

O composto de teste (Exemplos 1) equivalente a 10 mg de tolvaptano, e hidróxipropilcelulose (5 mg) foram dissolvidos em 25 ml de água para injectáveis num almofariz de porcelana para se obter uma solução equivalente a 0,4 mg de tolvaptano por ml.

Um pó de tolvaptano seco por pulverização equivalente a 10 mg de tolvaptano foi suspenso em 25 ml de água para injectável num almofariz de porcelana para se obter uma suspensão de pó seco por pulverização equivalente a 0,4 mg de tolvaptano por ml de suspensão.

Os testes seguintes foram conduzidos para examinar as características de absorção oral de cada suspensão e solução. Ratos machos (peso corporal: cerca de 160 g) que tinham sido submetidos a jejum durante 18 horas foram utilizados como animais teste. A suspensão acima ou solução cada uma foi administrada por administração oral forçada utilizando uma sonda para administração oral numa dose de 2,5 ml/kg de peso corporal, produzindo 1 mg de tolvaptano por kg de peso corporal. As amostras de sangue foram recolhidas a partir da veia jugular com anestesia leve com éter dietílico em intervalos de 0,5 hora, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas e 10 horas mais tarde após dosagem. As concentrações de soro do tolvaptano (ng/ml) foram determinadas utilizando UPLC-MS/MS (Waters).

Os parâmetros farmacocinéticos médios foram calculados a partir dos resultados. Os resultados são indicados na tabela seguinte.

Tabela 4

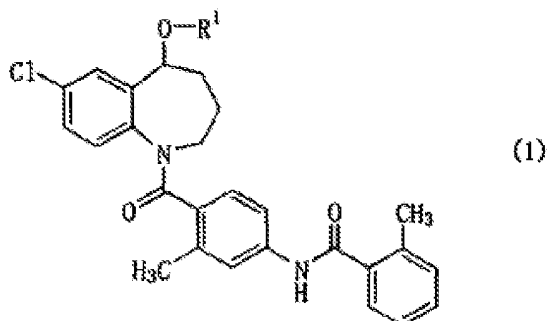
Composto de teste	AUC_∞ (ng.h/ml)	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (h)	MRT_∞ (h)
Tolvaptano	92,4±27,0	26,9±11,6	1,00±0,00	2,96±0,47
Exemplo 74*	79,0±15,6	14,8±6,4	4,00±1,41	5,22±0,51
Média±DP (n=4)				
*Referência				

A Tabela 4 revela que quando administrada in vivo, o tempo de concentração máxima de fármaco (Tmax) do composto teste é atrasado, quando comparado com tolvaptano, e que o tempo de residência média (MRT) do composto de teste é mais longo do que o do tolvaptano. Consequentemente, o composto de teste possui um efeito prolongado.

Lisboa, 29 de Outubro de 2013.

Reivindicações

1. Composto de benzazepina representado pela fórmula geral (1)



em que R^1 é um grupo de (1-1):

(1-1) um grupo $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{COR}^2$ em que n é um inteiro de 1 a 4, R^2 é (2-1) um grupo hidróxilo; (2-2) um grupo alcóxi C_{1-6} substituído opcionalmente com um grupo hidróxilo, um grupo alcanoílo C_{2-6} , um grupo alcanoilóxi C_{2-6} , um grupo alcóxicarboniloxi inferior em que o resíduo alcóxi é um grupo alcóxi C_{1-6} linear ou ramificado, um grupo cicloalquiloxicarboniloxi, ou 5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il; ou (2-3) um grupo amino opcionalmente substituído com um grupo hidróxialquílico C_{1-6} , ou um seu sal.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que na fórmula (1) R^1 é um grupo $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ em que n é um inteiro de 1 a 4, ou um seu sal.

3. Composição farmacêutica compreendendo o composto benzazepina da reivindicação 1, ou um seu sal farmacologicamente aceitável, e um diluente farmacologicamente aceitável e/ou veículo.

4. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 3 que é utilizada como um vasodilatador, fármaco hipotensivo, agente aquarético, ou um inibidor da agregação plaquetária.