

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

(22) Data de pedido: 2008.06.26	(73) Titular(es): OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.	
(30) Prioridade(s): 2007.06.26 JP 2007167207	9, KANDA-TSUKASA-MACHI 2-CHOME	
(43) Data de publicação do pedido: 2010.04.07	CHIYODA-KU TOKYO 101-8535	JP
(45) Data e BPI da concessão: 2012.02.15 073/2012	(72) Inventor(es): KAZUMI KONDO YASUHIRO MENJO TAKAHIRO TOMOYASU SHIN MIYAMURA YUSO TOMOHIRA	JP JP JP JP 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**

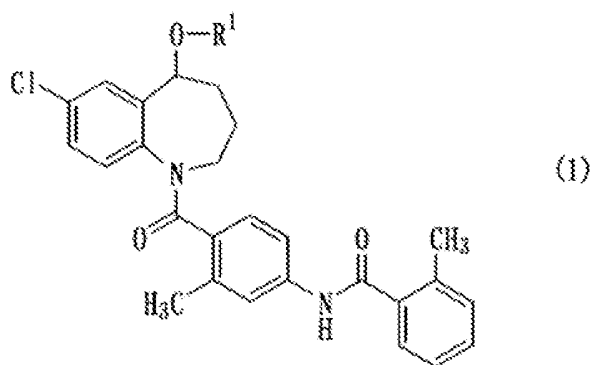
(57) Resumo:

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 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-alquilo inferior), ou análogo.



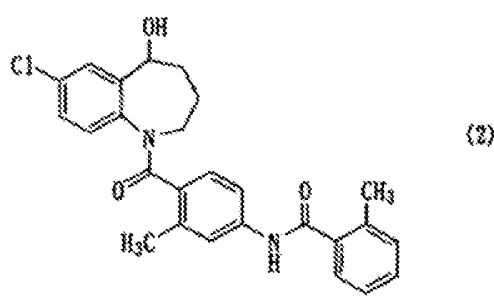
Descrição

"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.

Além disso, a US5622947 também descreve antagonistas da vasopressina contendo como princípio activo um composto benzoheterocíclico.

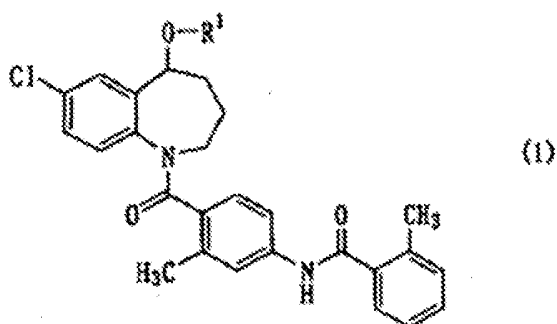
Descrição Detalhada da Invenção

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 exaustiva 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 3 abaixo.

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



em que R^1 é um resíduo peptídico protegido opcionalmente com um ou vários grupos protectores; ou um seu sal.

Item 2. O composto de acordo com o Item 1, em que na fórmula (1), R^1 é um resíduo peptídico seleccionado a partir do grupo que consiste em: sarcosil-glicil, glicil-glicil, glicil-sarcosil, glicil-alanil, alanil-glicil, sarcosil-sarcocil, glicil-fenilalanil, fenilalanil-glicil, fenilalanil-fenilalanil, glicil-glicil-glicil, N,N-dimetil-glicil-glicil, N-metil-N-etilglicil-glicil, sarcosil-glicil-glicil, e N,N-dimetilglicil-glicil-glicil estando cada um eventualmente protegido com um ou vários grupos protectores; ou um seu sal.

Item 3. Composto de acordo com o Item 2, em que na fórmula (1), R^1 é um resíduo peptídico seleccionado a partir do grupo constituído por: sarcosil-glicil, glicil-glicil, glicil-sarcosil, glicil-alanil, alanil-glicil, glicil-fenilalanil, fenilalanil-glicil, fenilalanil-fenilalanil, glicil-glicil-glicil, N,N-dimetil-glicil-glicil, N-metil-N-etilglicil-glicil e N,N-dimetilglicil-glicil-glicil cada um eventualmente protegido com um ou vários grupos protectores; ou um seu sal.

Item 4. 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 5. A preparação farmacêutica de acordo com o item 4 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 "C₁₋₆", a não ser que especificado de outro modo.

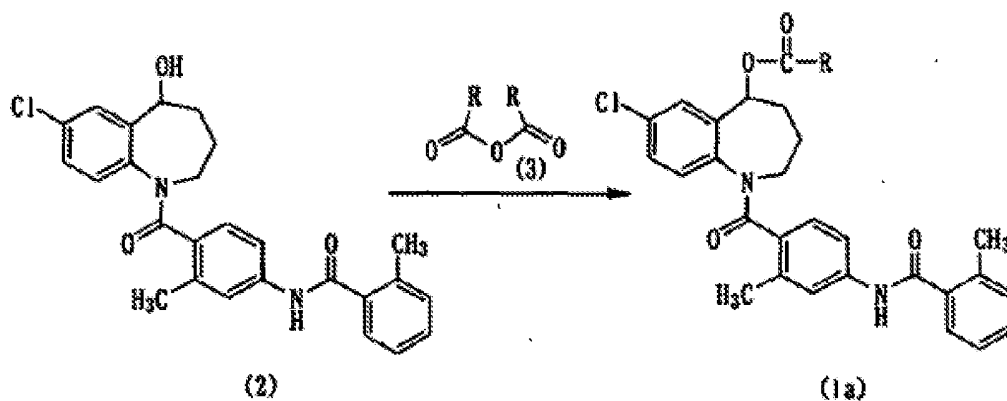
Exemplos de resíduos peptídicos incluem resíduos peptídicos, tais como sarcosil-glicil, glicil-glicil, glicil-sarcosil, sarcosil-sarcosil, alanil-glicil, fenilalanil-glicil, fenilalanil-fenilalanil, glicil-glicil-glicil, N-etilglicil-glicil, N-propilglicil-glicil, N,N-dimetilglicil-glicil, N,N-dietilglicil-glicil, N-metil-N-etilglicil-glicil, sarcosil-glicil-glicil, N-etilglicil-glicil-glicil e N,N-dimetilglicil-glicil-glicil.

Exemplos de grupos protectores para os 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 Reaccionais.

Os compostos benzazepina representados pela fórmula geral (1) ou os seus sais podem ser preparados a partir de tolvaptano de fórmula (2) de acordo com o Esquema Reaccional 1, 2, ou 3.

Esquema Reaccional 1



em que R é um grupo formado, através da remoção de um grupo carbonilo (grupo CO) de um resíduo peptídico protegido opcionalmente com um ou vários grupos protectores (por ex., (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-(anetilamino)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;

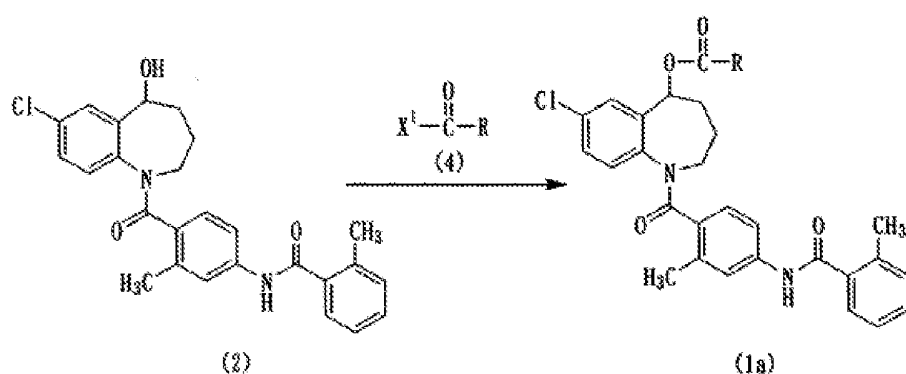
hidrocarbonetos halogenados, tais como diclorometano, clorofórmio, 1,2-dicloroetano, e tetracloreto de carbono; ésteres tais como acetato de etilo, hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno, tolueno, e xileno; solventes polares apróticos, tais como acetonitrilo, dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (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.

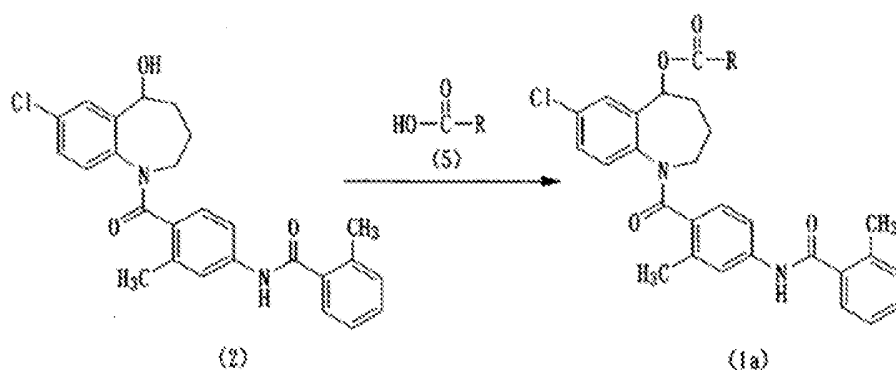
Exemplos de compostos básicos incluem carbonatos tais como carbonato de sódio, carbonato de potássio, hidrogenocarbonato de sódio, hidrogenocarbonato de potássio, e carbonato de cézio; fosfatos tais como fosfato de potássio, e fosfato de sódio; bases orgânicas tais como piridina, imidazole, N-etildiisopropilamina, 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 o 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 activador 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 activadores incluem a diciclohexilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (WSC), carbonildiimidazole, e semelhantes. Tais activadores podem ser utilizados isoladamente, ou em combinação de dois ou mais.

A quantidade de activador 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.

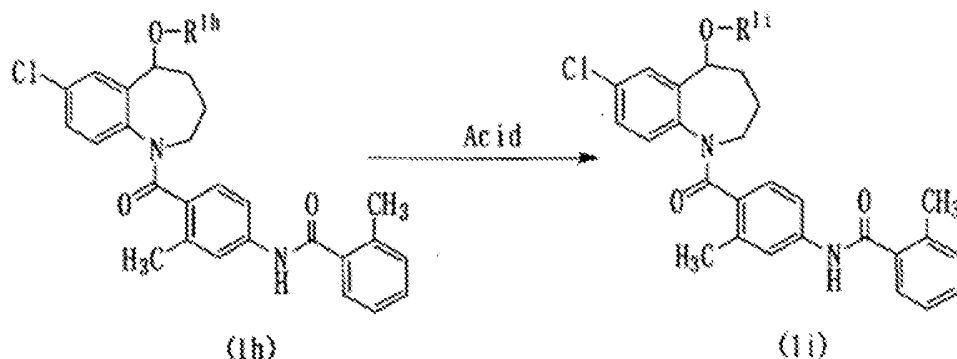
Exemplos de compostos básicos incluem trietilamina, piridina e semelhantes. A quantidade de composto básico é geralmente de pelo menos cerca de 1 mole, e preferencialmente cerca de 1 a cerca de 10 moles, por mole de Composto (2). Um tal composto básico pode também ser utilizado como solvente.

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, 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 R¹ 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 R¹ um grupo amino correspondente a R^{1h} em que o grupo amino protector encontra-se desprotegido.

A reacção para converter o composto (1h) no composto (1i) 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, etanol, 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 seus solventes misturados.

Exemplos de tais 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

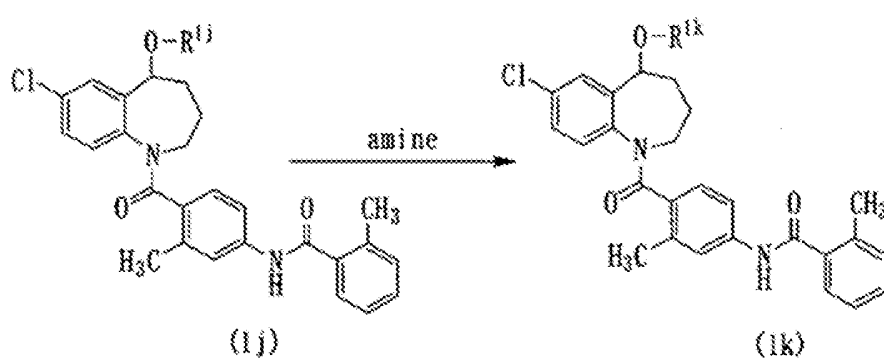
trifluoroacético, e ácidos sulfónicos tais como ácido p-toluenossulfónico.

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 R^1 pode ser feito 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 solvente 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, dimetilanilina, 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).

O composto da amina (8) é geralmente de cerca de 1 mole, e preferencialmente de cerca de 1 a cerca de 10 moles, por mole do Composto (1j).

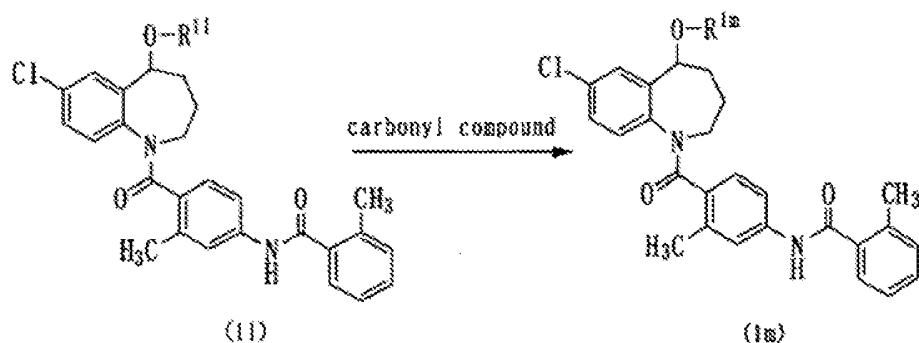
Halogenetos de metais alcalinos, tais como iodeto de sódio e iodeto de potássio, e outros compostos podem-se encontrar presentes no sistema reaccional desta reacção.

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 R¹ podem ser sujeitos a uma alquilação

redutiva para converter o grupo amino num grupo N-alquilamino.

Esquema Reaccional 11



em que R^{11} é igual ao R^1 definido acima possuindo um grupo amino, e R^{1m} é o grupo em que o grupo amino de R^{11} 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, tetrahydrofurano, 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 triacetilborohidreto de sódio; misturas de tais agentes redutores hidretos; agentes redutores de hidrogenação 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 de cerca de 20 atm, e preferencialmente a uma pressão normal a 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), (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 que podem ser facilmente preparados, através de processos conhecidos, tais como os processos descritos nos Exemplos abaixo.

Os compostos (2), (3), (4), (5), (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 célio, 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 (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 podem ser utilizados 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 a mistura numa cápsula de gelatina dura, cápsula de gelatina mole, ou semelhantes.

Para formar injeções, soluções, emulsões, e suspensões são preferencialmente esterilizadas e isotónicas 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 isotónica 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 a 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 intracutâneo, 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 de Referência 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 de Referência 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 de Referência 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 de referência 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 de Referência 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 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 de Referência 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 µl, 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.

¹HRMN (DMSO-c6, 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 de Referência 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 µl, 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 (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 de Referência 7

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

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 (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 purificação em 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 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 de Referência 8

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 de Referência 9

Metil {7-Cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-iloxicarbonilmetilsulfonato)-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 de Referência 10

{(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 de Referência 11

{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 de Referência 12

Terc- butil 4-{7-Cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-5-il}oxycarbonilmetil-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) dppm: 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 de Referência 13

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) dppm:

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 de Referência 14

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 em acetato de etilo (0,5 ml) foi adicionada. Os precipitados foram então recolhidos por filtração, lavados com acetato de etilo e secos para 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 de Referência 15

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). Trietilamina (0,4 ml) e adicionou-se 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 de Referência 16

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 durante a noite. 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 de Referência 17

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 de Referência 18

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 obter 0,67 g (93%) de 7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metilbenzamido)benzoil]-2,3,4,5-tetrahydro-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 de Referência 19

7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metilbenzoilamido)benzoil]-2,3,4,5-tetrahydro-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-tetrahydro-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-tetrahydro-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 de Referência 20

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-fosfóxilóxi)-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 de Referência 21

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 de Referência 22

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 de Referência 23

{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 {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. ¹HRMN (tolueno-d₈, 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 de Referência 24

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.

¹HRMN (tolueno-d₈, 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 de Referência 25

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 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 de Referência 26

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 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 de Referência 27

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-metilmetóxi-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 de Referência 28

{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 de Referência 29

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

Trimetilamina (solução a 30%, 0, 5ml) foi adicionada a uma solução de etanol (10 ml) 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 (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 de Referência 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 foi preparado de forma semelhante ao Exemplo de Referência 5.

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 de Referência 31

{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 de referência 32

{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-nitrofenilcarbonato (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 de Referência 33

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-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 sílica 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 de Referência 34

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 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 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.

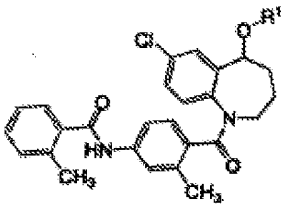
Ponto de fusão: 194-195°C

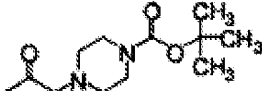
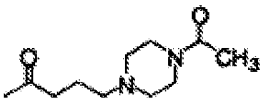
¹HRMN (DMSO-d₆) dppn:

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	R ¹	Sal
1	-CO(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-
2	-CO(CH ₂) ₂ CO ₂ ⁻ Na ⁺	-
3	-CO(CH ₂) ₂ CO ₂ ⁻ K ⁺	-
4	-CO(CH ₂) ₃ CO ₂ ⁻ Na ⁺	-
5	-CO(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	-
6	-CO(CH ₂) ₂ CONH(CH ₂) ₂ OH	-
7	-COCH ₂ SOCH ₂ CO ₂ H	-
8	-COCH ₂ SOCH ₂ CO ₂ CH ₃	-
9	-COCH ₂ Si(O) ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃	-
10	-CO(CH ₂) ₁₄ CH ₃	-
11	-COCH ₂ Cl	-
12		-
13		2HCl
14		2HCl
15	-CO(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	HCl
16	-CO(CH ₂) ₃ Cl	-
17		-
18	-COCH ₂ N(CH ₃)CO ₂ CH(CH ₃)Cl	-
19	-COCH ₂ N(CH ₃)CO ₂ CH(CH ₃)OCOCH ₃	-

no Exemplo de Referência 5 acima, utilizando os materiais de partida correspondentes.

Os compostos dos Exemplos de Referência 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 acima, 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 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 preparados 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.

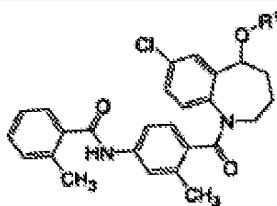
O composto do Exemplo de Referência seguinte 44 foi preparado da mesma maneira que no Exemplo de Referência 28 acima, utilizando os materiais de partida correspondentes.

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 $-\text{CO}(\text{CH}_2)_8\text{CO}_2\text{CH}_3$	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100°C) δ ppm: 1.55-1.70 (4H, m), 1.75-2.05 (4H, m), 2.25-2.35 (2H, m), 2.37 (8H, s), 2.40-2.55 (2H, m), 3.153.50 (1H, m), 3.58 (3H, s), 3.75-4.15 (1H, m), 5.80-6.00 (1H, m), 6.95-7.05 (2H, m), 7.18-7.45 (7H, m), 7.58 (1H, s), 8.79 (1H, br).	581	-
36 $-\text{CO}(\text{CH}_2)_8\text{CO}_2\text{H}$	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1.7-2.1 (8H, m), 2.2-2.4 (8H, m), 2.5-2.55 (2H, m), 3.0-4.4 (2H, m), 5.8-6.0 (1H, m), 6.8-7.1 (2H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.3-7.4 (4H, m), 7.57 (1H, s), 8.8 (1H, br).	563	-
37 $-\text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_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), 5.8-6.1 (1H, m), 6.8-7.1 (2H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.3-7.4 (4H, m), 7.57 (1H, s), 8.8 (1H, br).	565	-

Exemplo de Referência R1	NMR	MS	Cal
38 $-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.28 (3H, s), 1.6-2.2 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.5-2.7 (2H, m), 3.29 (2H, m), $J=6.4\text{ Hz}$, 12.6 Hz), 3.0-4.3 (2H, m), 5.9-6.1 (1H, m), 6.3 (1H, m), 6.8-7.1 (2H, m), 7.1-7.5 (7H, m), 7.56 (1H, s), 8.82 (1H, m).	520	-
39 $-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$	$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.8-2.2 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.8-4.3 (2H, m), 2.9 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 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, m), 9.87 (1H, m).	520	C10H17N
40 $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{OPd}(\text{CH}_3)_2$	$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.3-2.1 (4H, m), 2.2-2.4 (3H, m), 2.9-3.9 (2H, m), 5.3-6.8 (2H, m), 5.7-6.8 (1H, m), 6.4-7.7 (10H, m), 10.0 (1H, m)	503	-

Exemplo de Referência R1	NMR	MS	Sal
41 $-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$	$^1\text{H-NMR}$ (Toluene- d_6) ppm: 1.5-1.6 (4H, m), 2.0-2.2 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.4-2.8 (2H, m), 2.5-5.0 (2H, m), 4.0-4.7 (2H, m), 5.8-6.1 (1H, m), 6.4-6.6 (3H, m), 6.8-7.2 (5H, m), 7.29 (1H, s), 7.36 (1H, s).	548	-
42 $-\text{COCH}_2\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm: 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 (3H, s), 3.99 (2H, s), 6.9-6.2 (1H, m), 6.7-7.1 (2H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.3-7.5 (4H, m), 7.56 (1H, s), 8.67 (1H, br).	576	Cloridrato
Exemplo de Referência R1	NMR	MS	Sal
43 $-\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm: 1.21 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.7-2.2 (4H, m), 2.368 (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), 6.6-7.1 (2H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.3-7.5 (4H, m), 7.56 (1H, s), 8.68 (1H, br).	586	Cloridrato
44 $-\text{CONHC}_2\text{H}_5$	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ppm: 1.09 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.8-2.2 (4H, m), 2.46 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.8-4.3 (2H, m), 3.11 (2H, dq, $J=7.1$, 5.7 Hz), 3.6-4.8 (1H, br), 5.7-5.9 (1H, m), 6.6-7.2 (4H, m), 7.2-7.5 (2H, m), 7.56 (1H, s), 8.79 (1H, br).	520	-

Exemplo de Referência	R1	NMR	MS	Sal
45	$-\text{COX}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$	¹ H-NMR (CDCl ₃) δppm: 0.73-0.87 (3H, m), 1.11-2.59 (28.7H, m), 2.88-2.89 (1H, m), 2.88-3.97 (0.3H, m), 4.79-5.15 (1H, m), 5.85-6.17 (1.2H, m), 6.46-6.67 (1H, m), 6.84-7.88 (8.8H, m).	-	-
46	$-\text{COX}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$	¹ H-NMR (CDCl ₃) δppm: 0.80-0.93 (3H, m), 1.13-2.82 (30.7H, m), 2.79-2.82 (1H, m), 2.86-3.95 (0.3H, m), 4.79-5.14 (1 H, m), 5.84-6.16 (1.2H, m), 6.44-6.66 (1 H, m), 6.85-7.78 (8.8H, m).	-	-
47	$-\text{COX}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	¹ H-NMR (CDCl ₃) δppm: 0.79-0.85 (3H, m), 1.10-2.63 (34.7H, m), 2.71-2.83 (1H, m), 2.88-4.93 (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).	-	-

Exemplo de referência R.1		NMR	MS	Sal
48*	$-\text{OC}(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$	¹ H-NMR (CDCl ₃) dppm: 0.88 (3H, t, J = 6.6 Hz), 1.15-1.50 (28H, m), 1.60-1.85 (4H, m), 2.05-2.60 (8H, m), 2.75-2.95 (1H, m), 4.75-5.10 (1H, m), 5.85-6.10 (1H, m), 6.50-6.85 (1H, m), 6.85-7.05 (3H, m), 7.15-7.75 (8H, m).	714	-
49*	$-\text{OC}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	¹ H-NMR (CDCl ₃) dppm : 0.88 (3H, t, J=6.7 Hz), 1.15-1.50 (22H, m), 1.60-2.00 (4H, m), 2.05-2.60 (8H, m), 2.75-2.95 (1H, m), 4.70-5.10 (1H, m), 5.85-6.10 (1H, m), 6.45-6.85 (1H, m), 6.85-7.10 (3H, m), 7.15-7.75 (6H, m).	742	-
Exemplo de Referência R.1		NMR	MS	Sal
50*	$-\text{OCOC}_3\text{H}_7$	¹ H-NMR (CDCl ₃) dppm : 1.03 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.6-1.8 (4H, m), 2.0-2.5 (4H, m), 2.43 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.81 (1H, t, J = 11.6 Hz), 4.7-5.1 (1H, m), 5.9-6.1 (1H, m), 6.5-6.6 (1H, m), 6.9-7.9 (9H, m).	519	-
51*	$-\text{OC}(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_3$	¹ H-NMR (CDCl ₃) dppm : 0.8-1.0 (3H, m), 1.2-1.4 (2H, m), 1.6-1.8 (4H, m), 2.1-2.6 (4H, m), 2.84 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.61 (1H, t, J = 11.5 Hz), 4.7-5.1 (1H, m), 5.8-6.1 (1H, m), 6.4-6.6 (1 H, m), 6.9-7.7 (9H, m).	547	-

Ejemplo de Referencia R.I		NMR	MS	Sal
52*	$-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	¹ H-NMR (CDCl ₃) ppm: 0.8-1.0 (3H, m), 1.2-1.5 (8H, m), 1.8-1.9 (4H, m), 2.0-2.5 (4H, m), 2.42 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.80 (1H, t, J = 11.5Hz), 4.7-5.1 (1H, m), 5.9-6.1 (1H, m), 6.5-6.8 (1H, m), 6.9-8.0 (8H, m).	575	-
53	$-\text{COCH}_2\text{NHCOCH}_2\text{NHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	¹ H-NMR (CDCl ₃) ppm: 1.3-1.5 (8H, m), 1.7-1.9 (2H, m), 2.1-2.3 (2H, m), 2.4-2.6 (8H, m), 2.8-2.9 (1H, m), 3.8-4.3 (3H, m), 4.7-5.0 (1H, m), 5.1-5.3 (1 H, m), 5.7-6.2 (2H, m), 6.5-8.0 (10H, m).	663	-
54	$-\text{COCH}_2\text{NHCOCH}_2\text{HCOCH}_2\text{NHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	¹ H-NMR (CDCl ₃) ppm: 1.36 (9H, s), 1.7-2.0 (2H, m), 2.1-2.3 (2H, m), 2.4-2.6 (8H, 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	-

Exemplo de referência B.1		NMR	MS	Salt
65	$-\text{COCH}_2\text{NHCOCH}_2\text{NH}_2$	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) ppm: 1.6-2.2 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.7-2.9 (1H, m), 3.2-3.5 (2H, m), 4.0-4.3 (2H, m), 4.8-4.9 (1H, m), 5.9-6.1 (1H, m), 6.8-7.8 (10H, m), 8.19 (3H, brs), 8.6-9.0 (1H, m), 10.27 (1H, s).	563	Cloridrato
66	$-\text{COCH}_2\text{NHCOCH}_2\text{NH}_2$	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) ppm: 1.6-2.2 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.8-3.0 (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), 6.8-7.8 (10H, m), 8.0-8.4 (1H, m), 10.22 (1H, s).	563	-
67	$-\text{COCH}_2\text{NHCOCH}_2\text{NH}_2$	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) ppm: 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), 6.8-7.8 (10H, m), 8.5-8.7 (1H, m), 10.24 (1H, s).	563	Fumarato

Exemplo de referência R1	NMR	MS	Sal
58 <chem>-COCH2NHCOCH2NH2</chem>	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δppm: 1.6-2.2 (4H, m), 2.30 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.38 (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), 5.6-6.0 (1H, m), 6.8-7.8 (18H, m), 8.69 (3H, brs), 8.7-9.0 (1H, m), 10.25 (1H, s).	563	Metano-sulfonato
58 * <chem>-COCH2N(CH2)CO2C(CH3)3</chem>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δppm: 1.3-1.5 (8H, m), 1.6-1.9 (2H, m), 2.0-2.3 (2H, m), 2.4-2.6 (8H, m), 2.7-3.0 (4H, m), 3.2-4.3 (2H, m), 4.7-5.1 (1H, m), 5.9-6.2 (1H, m), 6.5-6.7 (1H, m), 6.8-7.8 (16H, m).	529	-
Exemplos de Referência R1	NMR	MS	Sal
59 <chem>-COCH2NHCOCH2NHCOCH2NH2</chem>	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δppm: 1.5-2.2 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.9-3.0 (1H, m), 3.5-3.7 (1H, m), 3.9-4.2 (8H, m), 4.6-4.9 (1H, m), 5.8-6.1 (1H, m), 6.4-7.8 (16H, m), 8.11 (3H, brs), 8.5-8.9 (2H, m).	520	Cloridrato
61 <chem>-COCH2NHCH3</chem>	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δppm: 1.7-2.2 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.7-2.9 (1H, m), 4.0-4.4 (2H, m), 4.5-4.7 (1H, m), 6.0-6.2 (1H, m), 6.8-7.8 (16H, m), 8.40 (2H, brs), 10.29 (1H, s).	529	Cloridrato

exemplo de referência 11		NMR	MS	sal
62	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 100 °C): δ ppm : 1.18 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.75-2.10 (4H, m), 2.37 (8H, s), 2.60-2.70 (2H, m), 2.79-2.80 (2H, m), 3.15-3.50 (1H, m), 3.75-4.10 (1H, m), 4.68 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.80-6.90 (1H, m), 6.95-7.05 (2H, m), 7.10-7.25 (3H, m), 7.30-7.45 (4H, m), 7.55 (1H, s), 9.78 (1H, br).	577	-
63	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{H}$	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 100 °C): δ ppm : 1.50-1.70 (4H, m), 1.75-2.10 (4H, m), 2.20-2.35 (2H, m), 2.37 (8H, s), 2.40-2.50 (2H, m), 3.15-3.50 (1H, m), 3.75-4.15 (1H, m), 6.80-6.90 (1H, m), 6.90-7.05 (2H, m), 7.10-7.25 (3H, m), 7.25-7.40 (4H, m), 7.55 (1H, s), 9.78 (1H, br), 11.30 (1H, br).	577	-

	Exemple de Référence RI	NMR	MS	sal
84	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_8\text{CO}_2\text{CH}_3$	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 100°C) δ ppm : 1.70-2.15 (6H, m), 2.35-2.45 (2H, m), 2.37 (6H, s), 2.50-2.60 (2H, m), 3.10-3.55 (1H, m), 3.60 (3H, s), 3.75-4.15 (1H, m), 5.90-6.00 (1H, m), 6.65-7.05 (2H, m), 7.10-7.25 (3H, m), 7.25-7.45 (4H, m), 7.55 (1H, s), 9.77 (1H, br).	577	-
85	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_8\text{CO}_2(\text{CH}_2)_9\text{OH}$	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 100°C) δ ppm : 1.75-2.10 (4H, m), 2.37 (6H, s), 2.60-2.75 (4H, m), 3.10-3.50 (1H, m), 3.55 (2H, q, J = 6.4 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), 6.65-7.05 (2H, m), 7.10-7.45 (7H, m), 7.55 (1H, s), 9.75 (1H, br).	593	-

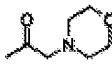
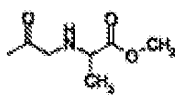
	Exemplo de Referência R1	NMR	MS	Sal
66*	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)_2$	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 100 °C) δ (ppm): 0.88 (3H, t, J = 6.7 Hz), 1.75-2.05 (3H, m), 2.37 (2H, s), 2.60-2.80 (4H, m), 3.15-3.55 (1H, m), 3.70-4.15 (1H, m), 3.85 (2H, t, J = 6.5 Hz), 5.90-6.00 (1H, m), 6.65-7.05 (2H, m), 7.10-7.25 (3H, m), 7.30-7.45 (4H, m), 7.55 (1H, s), 9.76 (1H, br).	606	-
67*	$-\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}_2$	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ (ppm): 1.02-1.34 (3H, m), 1.43-3.72 (23H, m), 3.75-4.25 (2H, m), 4.85-5.19 (1H, m), 5.85-6.15 (1.2H, m), 6.47-6.68 (1H, m), 7.55-8.54 (8.8H, m).	633	-
68*	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{OCOCH}_3$	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ (ppm): 1.40-2.63 (18.5H, m), 2.68-2.93 (1H, m), 3.02-4.03 (2.4H, m), 4.71-5.13 (1H, m), 5.68-6.15 (12H, m), 6.45-6.68 (1H, m), 6.82-7.78 (8.8H, m).	578	-

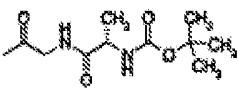
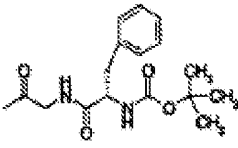
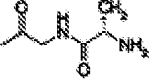
Exemplo de Referência R1		NMR	MS	Sal
88*	-COCH ₃	¹ H-NMR (CDCl ₃) ppm: 1.23-1.86 (2H, m), 2.03-2.36 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.38-2.69 (5.6H, m), 2.72-2.95 (1H, m), 3.08-3.69 (3.4H, m), 4.70-5.18 (1H, m), 5.94-6.18 (1.2H, m), 6.48-6.67 (1H, m), 6.83-7.76 (9.8H, m).	-	-
70	-COCH ₂ NHCOCH ₂	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) ppm: 1.6-2.2 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.5-2.9 (5H, m), 3.3-4.1 (3H, m), 4.1-4.5 (2H, m), 4.5-4.9 (1H, m), 5.8-6.1 (1H, m), 6.8-8.0 (10H, m), 8.1-9.4 (1H, m), 10.11 (1H, brs), 10.29 (1H, s).	89†	Cloridrato

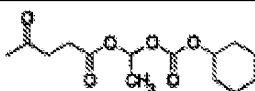
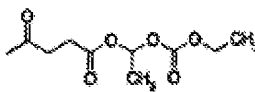
Exemplo de Referência R1	NMR	MS	Sal
71 $N(CH_3)CO_2C(CH_3)_3$	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm : 1.47 (8H, s), 1.7-1.9 (2H, m), 2.0-2.3 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.7-3.0 (1H, m), 2.86 (3H, s), 3.8-4.4 (4H, m), 4.7-5.1 (1H, m), 5.9-6.2 (1H, m), 6.5-7.8 (10H, m), 7.71 (1H, brs).	677	-
72 $-COCH_2N(CH_3)COCH_2NHCO_2C(CH_3)_3$	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm : 1.44 (8H, s), 1.7-1.9 (2H, m), 2.0-2.3 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.48 (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), 7.86 (1H, brs).	677	-

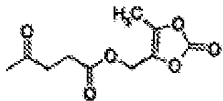
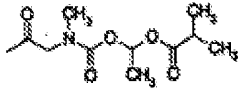
Exemplo de Referência R1	NMR	MS	Sal
73 $-COCH_2N(CH_3)COCH_2N(CH_3)CO_2C(CH_3)_3$	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm : 1.3-1.6 (5H, m), 1.5-1.9 (2H, m), 2.0-2.3 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.48 (3H, s), 2.7-3.1 (7H, m), 3.7-4.4 (4H, m), 4.7-5.1 (1H, m), 5.8-6.2 (1H, m), 6.4-6.6 (1H, m), 6.5-8.1 (10H, m).	681	-
74 $-COCH_2NHCOCH_2NHCH_3$	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 1.5-2.2 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.69 (3H, s), 2.69 (3H, s), 2.8-2.9 (1H, m), 3.7-3.9 (2H, m), 3.9-4.4 (2H, m), 4.5-4.9 (1H, m), 5.6-6.1 (1H, m), 6.6-7.8 (10H, m), 9.04 (2H, brs), 9.1-9.2 (1H, m), 10.28 (1H, s).	677	Cloridrato

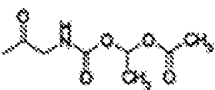
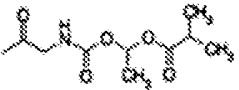
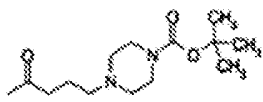
Exemplo de Referência	R1	NMR	MS	Sal
75	<chem>-COCH2N(CH2)COCH2NH2</chem>	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm: 1.5-2.2 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.8-3.0 (1H, m), 3.10 (3H, s), 3.8-4.1 (2H, m), 4.2-4.9 (3H, m), 6.8-8.1 (1H, m), 8.8-7.8 (10H, m), 8.27 (3H, brs), 10.28 (1H, s).	577	Cloridrato
76	<chem>-COCH2N(CH2)COCH2NHCH2</chem>	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm: 1.5-2.2 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.53 (3H, d, J = 4.1 Hz), 2.7-3.0 (1H, m), 3.09 (3H, s), 3.8-4.5 (4H, m), 4.8-5.0 (1H, m), 5.8-6.1 (1H, m), 6.8-7.8 (10H, m), 8.01 (2H, brs), 10.28 (1H, s).	591	Cloridrato

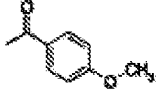
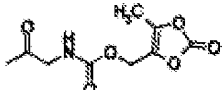
Exemplo de Referência	R1	NMR	MS	Sal
77*		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) ppm: 1.6-2.2 (4H, m), 2.367 (3H, s), 2.374 (3H, s), 2.6-4.3 (2H, m), 2.7-3.8 (4H, m), 3.6-3.8 (4H, m), 4.3 (1H, br), 6.0-6.1 (1H, m), 6.8-7.1 (2H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.3-7.5 (4H, m), 7.55 (1H, s), 9.8 (1H, br).	578	Cloridrato
78*		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) ppm: 1.44 (3H, d, J=7.1 Hz), 2.0-2.4 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.8-4.3 (2H, m), 3.73 (3H, s), 3.9-4.6 (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), 9.66 (1H, br).	582	Cloridrato

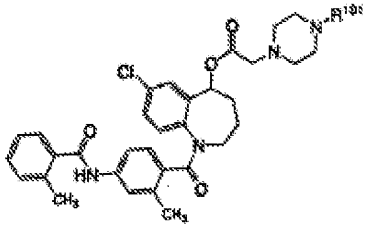
Exemplo de Referência	R1	NMR	MS	Sal
79		¹ H-NMR (CDCl ₃) ppm: 1.2-1.8 (12H, m), 1.7-2.0 (2H, m), 2.1-2.3 (2H, m), 2.4-2.6 (3H, m), 2.7-2.9 (1H, m), 3.8-4.4 (1H, m), 4.7-4.8 (1H, m), 4.9-5.3 (2H, m), 5.8-6.2 (3H, m), 6.5-6.2 (10H, m).	677	-
80		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm: 1.2-1.4 (3H, m), 1.7-1.9 (2H, m), 2.0-2.3 (2H, m), 2.5-2.6 (3H, 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), 6.5-6.0 (15H, m).	753	-
81		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm: 1.3-1.6 (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, m), 4.0-4.3 (2H, m), 4.5-4.9 (1H, m), 5.8-6.1 (1H, m), 6.8-7.8 (10H, m), 8.37 (3H, m), 8.9-9.1 (1H, m), 10.26 (1H, s).	577	Cloridrato

Exemplo de Referência R1	NMR	MS	Sal
85 	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 100°C) δ ppm 1.16-2.16 (17H, m), 2.37 (3H, s), 2.80-2.80 (4H, m), 3.15-3.69 (1H, m), 3.75-2.0 (1H, m), 4.45-4.85 (1H, m), 5.80-6.00 (1H, m), 6.66-6.70 (1H, m), 6.86-7.05 (2H, m), 7.10-7.45 (7H, m), 7.55 (1H, s), 9.78 (1H, br).	719	-
86 	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 100°C) δ ppm 1.21 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.44 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.75-2.10 (4H, m), 2.37 (6H, s), 2.80-2.80 (4H, m), 3.15-3.69 (1H, m), 3.60-4.10 (1H, m), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.80-6.00 (1H, m), 6.84 (1H, q, J = 6.4 Hz), 6.86-7.05 (2H, m), 7.10-7.45 (7H, m), 7.55 (1H, s), 9.75 (1H, br).	665	-

Exemplo de Estrutura R1	NMR	MS	Sal
87 	¹H-NMR (DMSO-d₆, 100 °C) δ ppm : 1.76-2.05 (4H, m), 2.11 (2H, s), 2.37 (8H, s), 2.65-2.85 (4H, m), 3.15-3.45 (1H, m), 3.754.85 (1H, m), 4.93 (2H, s), 5.90-6.00 (1H, m), 6.95-7.05 (2H, m), 7.10-7.25 (3H, m), 7.30-7.45 (4H, m), 7.55 (1H, s), 8.75 (1H, m).	681	-
88 	¹H-NMR (DMSO-d₆, 100 °C) δ ppm : 1.06 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.35-1.45 (3H, m), 1.60-2.10 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.45-2.60 (1H, m), 2.85 (2H, s), 3.10-3.50 (1H, m), 3.75-4.15 (1H, m), 4.17 (2H, s), 5.55-6.15 (1H, m), 6.55-6.70 (1H, m), 6.85-7.05 (2H, m), 7.15-7.45 (7H, m), 7.55 (1H, s), 8.75 (1H, m).	678	-

Reference Example	R ¹	NMR	MS	Sol
89		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm: 1.40-2.65 (16H, m), 2.75-2.90 (1H, m), 3.25-4.25 (2H, m), 4.70-5.15 (1H, m), 5.50-5.40 (1H, m), 5.90-6.20 (1H, m), 6.90-6.95 (12H, m).	836	-
90		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm: 0.90-2.90 (20H, m), 2.75-2.90 (1H, m), 3.75-4.25 (2H, m), 4.70-5.15 (1H, m), 5.50-5.40 (1H, m), 5.90-6.15 (1H, m), 6.45-6.95 (12H, m).	864	-
91		¹ H-NMR (CDCl ₃) ppm: 1.35-1.52 (6H, m), 1.55-3.85 (26H, m), 4.70-5.12 (1H, m), 5.80-6.18 (1.2H, m), 6.57-6.85 (1H, m), 6.82-7.22 (5.8H, m).	-	-

Exemplo de Referência R1	NMR	MS	Sal
92 	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 1.8-2.1 (4H, m), 2.36 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.8-4.3 (2H, m), 5.2-6.3 (1H, m), 6.8-7.1 (2H, m), 7.1-7.5 (7H, m), 7.58 (1H, s), 7.83 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 8.82 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 9.82 (1H, br).	554	Cloridrato
93 	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ (ppm): 1.77-2.00 (2H, m), 2.10-2.67 (5.6H, m), 2.78-3.00 (1H, m), 3.07-4.04 (3.4H, m), 4.76-5.24 (1H, m), 6.02-7.77 (12.8H, m), 7.87-8.24 (2.4H, m).	-	-
94 	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 100°C) δ (ppm): 1.73-2.15 (4H, m), 2.11 (3H, s), 2.37 (6H, s), 2.56-3.50 (1H, m), 3.80-4.25 (1H, m), 3.85 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 4.89 (2H, s), 5.90-6.05 (1H, m), 6.65-7.05 (2H, m), 7.19-7.46 (8H, m), 7.66 (1H, s), 9.88 (1H, br).	882	-

Exemple de Brevetée R 1		NMR	MS	Sal
				
85	-COCH ₃	¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 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), 8.0-8.1 (1H, m), 8.8-7.1 (2H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.3-7.5 (4H, m), 7.56 (1H, s), 8.6 (1H, br).	-	Cloridrato
86	-COC ₂ H ₅	¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 0.90 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.4-1.6 (2H, m), 1.8-2.2 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.36 (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).	845	Cloridrato

Exemplo de Esteréncia R1		NMR	MS	Sal
87	$-\text{COC}_2\text{H}_5$	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 1.5-2.3 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.8-2.8 (1H, m), 3.62 (3H, brs), 3.8-4.9 (3H, m), 5.9-6.2 (1H, m), 6.6-7.8 (15H, m), 10.28 (1H, s).	678	Cloridrato
88	$-\text{CO}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 0.85 (3H, t, J = 6.4 Hz), 1.23 (24H, brs), 1.46 (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), 6.8-7.8 (10H, m), 10.30 (1H, s).	813	Cloridrato
89	$-\text{CO}(\text{NH}_2\text{CO}_2\text{H})$	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 1.8-1.9 (4H, m), 2.1-2.3 (2H, m), 2.4-2.8 (10H, m), 3.2-3.8 (8H, m), 4.7-5.4 (1H, m), 5.9-6.2 (2H, m), 6.5-6.7 (1H, m), 6.8-8.0 (10H, m).	875	Cloridrato

Exemplo de Esteréola R1		NMR	MS	Sal
100	<chem>-CO(CH2)3CO2C2H5</chem>	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 1.17 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.5-2.2 (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), 4.93 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.9-6.2 (1H, m), 6.5-7.8 (10H, m), 10.28 (1H, s), 10.8 (1H, brs).	703	Cloridrato
101	<chem>-CO(CH2)3CO2C3H7</chem>	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm: 1.18 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.5-2.3 (8H, m), 2.33 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.7-3.0 (4H, m), 3.43 (8H, brs), 4.0-4.9 (4H, m), 4.85 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.9-6.2 (1H, m), 6.6-7.8 (10H, m), 10.29 (1H, s), 11.0 (1H, brs).	717	Cloridrato
102	<chem>-CO(CH2)3CO2CH3</chem>	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm : 1.6-2.2 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.5-3.0 (4H, m), 3.38 (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

Exemplo de Esteréola R1		NMR	MS	Sal
103		¹ H-NMR (CDCl ₃) ppm : 1.67-1.83 (2H, m), 2.03-2.32 (2H, m), 2.38-2.84 (1H, m), 3.164.12 (7H, m), 4.75-5.14 (1H, m), 5.82-7.68 (14H, m).	689	-
104	<chem>-CH2)3O(CH2)3OH</chem>	¹ H-NMR (CDCl ₃) ppm: 1.92-1.34 (3H, m), 1.43-3.72 (23H, m), 3.75-4.26 (2H, m), 4.69-5.18 (1H, m), 5.85-6.18 (1.2H, m), 6.47-6.66 (1H, m), 7.86-8.94 (8.8H, m).	633	-

Exemplo de Teste 1

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

Cada composto de teste (Exemplos de Referência 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 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 de Ref. 1	96,1±18,1	16,2±4,8	2,00±0,00	4,45±0,64
Exemplo de Ref. 50	117,0±26,1	21,6±3,0	2,00±0,00	4,78±0,40
Exemplo de Ref. 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 suspensão 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

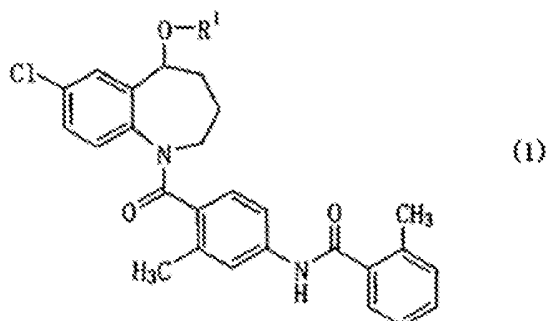
Composto de teste	AUC_∞ (ng.h/ml)	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (h)	MRT_∞ (h)
Tolvaptano	92,4±27,0	26,9±11,6	1,00±0,00	2,96±0,47
Exemplo 74	79,0±15,6	14,8±6,4	4,00±1,41	5,22±0,51
Média±DP (n=4)				

A Tabela 4 revela que quando administrada in vivo, o tempo de concentração máxima de fármaco (T_{max}) 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, 5 de Abril de 2012.

Reivindicações

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



em que R^1 é um resíduo peptídico eventualmente protegido com um ou vários grupos protectores; ou um seu sal.

- 2.** Composto de acordo com a reivindicação 1, em que na fórmula (1) R^1 é um resíduo peptídico seleccionado a partir do grupo que consiste em: sarcosil-glicil, glicil-glicil, glicil-sarcosil, glicil-alanil, alanil-glicil, sarcosil-sarcocil, glicil-fenilalanil, fenilalanil-glicil, fenilalanil-fenilalanil, glicil-glicil-glicil, N,N-dimetil-glicil-glicil, N-metil-N-etilglicil-glicil, sarcosil-glicil-glicil, e N,N-dimetilglicil-glicil-glicil estando cada um eventualmente protegido com um ou vários grupos protectores; ou um seu sal.

- 3.** Composto de acordo com a reivindicação 2, em que na fórmula (1), R^1 é um resíduo peptídico seleccionado a partir do grupo constituído por: sarcosil-glicil, glicil-glicil, glicil-sarcosil, glicil-alanil, alanil-glicil, glicil-fenilalanil, fenilalanil-glicil, fenilalanil-fenilalanil, glicil-glicil-glicil, N,N-dimetil-glicil-glicil, N-metil-N-etilglicil-glicil e N,N-dimetilglicil-glicil-glicil cada um eventualmente protegido com um ou vários grupos protectores; ou um seu sal.

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

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

Lisboa, 5 de Abril de 2012.