



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 304 682**

(51) Int. Cl.:

C07D 223/16 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **05701287 .4**

(86) Fecha de presentación : **01.02.2005**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1716118**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **02.11.2006**

(54) Título: **Derivados de tetrahidrobenzo[d]azepin-2-ona y su uso para el tratamiento de enfermedades cardio-vasculares.**

(30) Prioridad: **10.02.2004 DE 10 2004 006 325**

(73) Titular/es: **Bayer HealthCare AG.
51368 Leverkusen, DE**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.10.2008

(72) Inventor/es: **Griebenow, Nils;
Flessner, Timo;
Härter, Michael;
Raabe, Martin;
Buchmüller, Anja;
Bischoff, Hilmar;
Ellinghaus, Peter y
Kolkhof, Peter**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.10.2008

(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de tetrahidrobenzo[d]azepin-2-ona y su uso para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

5 La presente solicitud se refiere a nuevos derivados de tetrahidrobenzo[d]azepin-2-ona, a procedimientos para su preparación, así como a su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, preferiblemente para el tratamiento y/o prevención de enfermedades cardiovasculares, de forma particular de dislipidemias, arteriosclerosis, restenosis e isquemias.

10 Una pluralidad de estudios epidemiológicos ha demostrado una relación causal entre dislipidemias y enfermedades cardiovasculares. Niveles elevados de colesterol aislado en plasma es uno de los grandes factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares como, por ejemplo, arteriosclerosis. Esto se refiere tanto a una hipercolesterolemia aislada como también a hipercolesterolemias combinadas, por ejemplo, con niveles elevados de triglicéridos en plasma o niveles bajos de colesterol HDL en plasma. Por tanto sustancias que actúan reduciendo niveles de colesterol o colesterol y 15 triglicéridos combinados deberían ser adecuados para el tratamiento y prevención de enfermedades cardiovasculares.

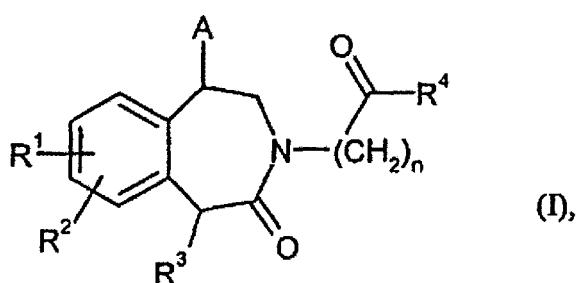
20 Ya se ha demostrado que inhibidores de escualeno-sintasa en el modelo animal reducen niveles de colesterol y triglicéridos en plasma. La escualeno-sintasa (EC 2.5.1.21) cataliza la condensación reductora de pirofosfato de farnesilo a escualeno. Esto es una etapa decisiva en la biosíntesis de colesterol. Mientras que el pirofosfato de farnesilo y 25 precursores también son de importancia para otras rutas y reacciones metabólicas celulares, el escualeno sirve exclusivamente como precursor para colesterol. Una inhibición de la escualeno-sintasa conduce por tanto directamente a la reducción de la biosíntesis del colesterol y por tanto a la reducción del nivel de colesterol en plasma. Adicionalmente se demostró que los inhibidores de escualeno-sintasa también reducen el nivel de triglicéridos en plasma. Los inhibidores de escualeno-sintasa se podrían usar por tanto para el tratamiento y/o prevención de enfermedades cardiovasculares como, por ejemplo, dislipidemias, arteriosclerosis, isquemia/repercusión, restenosis e inflamaciones arteriales [véase, por ejemplo, Eur. Herat J. 19 (suplemento A), A2-A11 (1998); Prog. Med. Chem. 33, 331-378 (1996); Europ. J. Pharm. 431, 345-352 (2001)].

30 Fue objetivo de la presente invención la preparación de nuevos compuestos que se puedan usar como inhibidores de escualeno-sintasa para el tratamiento y/o prevención de forma particular de enfermedades cardiovasculares.

En el documento WO 02/057258 se describen derivados de tetrahidrobenzo[d]azepin-2-ona como inhibidores de farnesiltransferasa para el tratamiento de enfermedades cancerosas, restenosis y neurofibromatosis.

35 En el documento US 2003/078251 - se dan a conocer benzoxazepinonas como inhibidores de escualeno-sintasa.

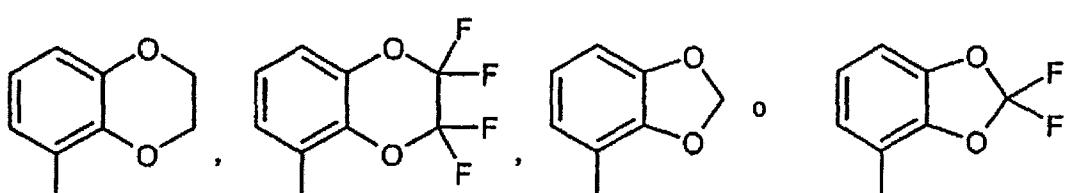
Son objeto de la presente invención compuestos de fórmula general (I):



A representa arilo (C_6-C_{10}) o heteroarilo de 5 a 10 miembros, que pueden estar sustituidos respectivamente hasta tres veces, de forma igual o distinta, con sustituyentes seleccionados del grupo de halógeno, ciano, 55 nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (C_1-C_6), alquinilo (C_2-C_6) y alcoxi (C_1-C_6),

o

representa un grupo de fórmula



ES 2 304 682 T3

n representa el número 1, 2 ó 3,

R¹ y R² son iguales o distintos y representan independientemente uno de otro hidrógeno, halógeno, ciano, nitrógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (C₁-C₆) o alcoxi (C₁-C₆),

5 R³ representa alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈) o alquinilo (C₂-C₈) que pueden estar sustituidos respectivamente con fenilo, cicloalquilo (C₃-C₈), hidroxi, alcoxi (C₁-C₆), aciloxi (C₁-C₆) o amino,

y

10 R⁴ representa un grupo de fórmula -OR⁷ o -NR⁸R⁹, en las que

R⁷ significa hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),

15 R⁸ y R⁹ son iguales o distintos y significan independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₈), que pueden estar sustituidos con sustituyentes seleccionados del grupo de carboxilo, alcoxi (C₁-C₆)-carbonilo, aminocarbonilo, mono- y di-alquil (C₁-C₆)-aminocarbonilo,

o

20 R⁸ y R⁹ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 4 a 8 miembros, que contiene un heteroátomo en el anillo adicional del grupo de N-R¹⁰, O, S, SO o SO₂ y puede estar sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo de hidroxi, oxo, amino, alquilo (C₁-C₆), carboxilo, alcoxi (C₁-C₆)-carbonilo, aminocarbonilo, mono- y di-alquil (C₁-C₆)-aminocarbonilo, en los que

25 alquilo (C₁-C₆) por su parte puede estar sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo de hidroxi, amino, carboxilo, alcoxi (C₁-C₆)-carbonilo, aminocarbonilo, mono- y di-alquil (C₁-C₆)-aminocarbonilo y

30 R¹⁰ significa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), acilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

35 Son compuestos de acuerdo con la invención los compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos comprendidos en la fórmula (I) de las fórmulas citadas a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, así como los compuestos comprendidos en la fórmula (I) citados como ejemplos de realización a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, a menos que en los compuestos citados a continuación comprendidos en la fórmula (I) no se trate ya de sales, solvatos y solvatos de las sales.

40 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir, dependiendo de su estructura, en formas estereoisoméricas (enantiómeros, diastereómeros). La invención comprende por tanto los enantiómeros y diastereómeros y sus respectivas mezclas. A partir de dichas mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros, pueden aislar los componentes individuales estereoquímicos de modo conocido.

45 En caso de que los compuestos de acuerdo con la invención puedan aparecer en formas tautoméricas, la presente invención comprende todas las formas tautoméricas.

Como *sales*, se prefieren en el marco de la presente invención sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención. Están comprendidas también sales que no son adecuadas por sí mismas para aplicaciones farmacéuticas, pero que pueden usarse, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de compuestos de acuerdo con la invención.

55 Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención comprenden sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo, sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

60 Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención comprenden también sales de bases habituales como, por ejemplo y preferiblemente, sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio y potasio), sales alcalinotérreas (por ejemplo, sales de calcio y magnesio) y sales de amonio, derivadas de amoníaco o aminas orgánicas de 1 a 16 átomos de C como, por ejemplo y preferiblemente, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina y N-metilpiperidina.

65 Como *solvatos* se designan en el marco de la invención aquellas formas de los compuestos de acuerdo con la invención que forman un complejo en estado sólido o líquido mediante coordinación con moléculas de disolvente. Los

ES 2 304 682 T3

hidratos son una forma especial de solvatos en los que la coordinación se realiza con agua. Como solvatos, se prefieren en el campo de la presente invención los hidratos.

Además, la presente invención comprende también profármacos de los compuestos de acuerdo con la invención.

- 5 El término "profármacos" comprende compuestos que pueden ser biológicamente activos o inactivos por sí mismos, pero que durante su tiempo de residencia en el cuerpo se transforman en compuestos de acuerdo con la invención (por ejemplo, metabólica o hidrolíticamente).

En el marco de la presente invención los sustituyentes tienen, en tanto no se especifique de otro modo, el siguiente 10 significado:

Alquilo (C₁-C₈), *alquilo (C₁-C₆)* y *alquilo (C₁-C₄)* representan en el marco de la invención un resto alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 8, 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono. Se prefiere especialmente un resto alquilo de cadena lineal o ramificada 15 con 1 a 4 átomos de carbono. Se citan por ejemplo y preferiblemente: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, 1-etilpropilo, n-pentilo y n-hexilo.

Alquenilo C₁-C₈ y *alquenilo (C₂-C₆)* representan en el marco de la invención un resto alquenilo de cadena lineal o ramificada de 2 a 8 ó 2 a 6 átomos de carbono. Se prefiere un resto alquenilo de cadena lineal o ramificada de 2 a 6, con 20 especial preferencia de 2 a 4 átomos de carbono. Se citan por ejemplo y preferiblemente: vinilo, alilo, isopropenilo, n-but-2-en-1-ilo y 2-metil-2-propen-1-ilo.

Alquinilo (C₁-C₈) representa en el marco de la invención un resto alquinilo de cadena lineal o ramificada de 2 a 8 átomos de carbono. Se prefiere un resto alquinilo de cadena lineal o ramificada de 2 a 6, con especial preferencia de 2 25 a 4 átomos de carbono. Se citan por ejemplo y preferiblemente: etinilo, n-prop-2-in-1-ilo y n-but-2-in-1-ilo.

Cicloalquilo (C₃-C₈) y *cicloalquilo (C₃-C₆)* representan en el marco de la invención un grupo cicloalquilo monocíclico de 3 a 8 ó 3 a 6 átomos de carbono. Se prefiere un resto cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono. Se citan por 30 ejemplo y preferiblemente: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Arilo (C₆-C₁₀) representa en el marco de la invención un resto aromático preferiblemente de 6 a 10 átomos de carbono. Son restos arilo preferidos fenilo y naftilo.

Alcoxi (C₁-C₆) y *alcoxi (C₁-C₄)* representan en el marco de la invención un resto alcoxi de cadena lineal o ramificada 35 de 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono. Se citan por ejemplo y preferiblemente: metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi y terc-butoxi.

Alcoxi (C₁-C₆)-carbonilo y *alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo* representan en el marco de la invención un resto alcoxi de 40 cadena lineal o ramificada de 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono, que está unido por un grupo carbonilo. Se prefiere un resto aloxicarbonilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono en el grupo alcoxi. Se citan por ejemplo y preferiblemente: metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo.

Mono- o di-alquil (C₁-C₆)-aminocarbonilo o *mono- o di-alquil (C₁-C₄)-aminocarbonilo* representan en el marco de 45 la invención un grupo amino que está unido por un grupo carbonilo y que presenta un sustituyente alquilo de cadena lineal o ramificada o dos sustituyentes alquilo de cadena lineal o ramificada iguales o distintos respectivamente de 1 a 6 ó 1 a 4 átomos de carbono. Se citan por ejemplo y preferiblemente: metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, terc-butilaminocarbonilo, N,N-dimetilaminocarbonilo, N,N-dietilaminocarbonilo, N-etyl-N-metilaminocarbonilo y N-terc-butil-N-metilaminocarbonilo.

Acilo (C₁-C₄) [alcanoilo (C₁-C₄)] representa en el marco de la invención un resto alquilo de cadena lineal o ramificada 50 de 1 a 4 átomos de carbono, que porta en la posición 1 un átomo de oxígeno doblemente enlazado y está unido por la posición 1. Se citan por ejemplo y preferiblemente: formilo, acetilo, propionilo, n-butirilo e isobutirilo.

Aciloxi (C₁-C₆) representa en el marco de la invención un resto alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 55 átomos de carbono que porta en la posición 1 un átomo de oxígeno doblemente unido y en la posición 1 está unido por un átomo de oxígeno adicional. Se prefiere un resto aciloxi de 1 a 4 átomos de carbono. Se citan por ejemplo y preferiblemente: acetoxi, propionoxi, n-butiroxi, i-butiroxi, pivaloiloxi y n-hexanoiloxi.

Heteroarilo de 5 a 10 miembros representa en el marco de la invención un heterociclo aromático (compuestos 60 heteroaromáticos) mono- o dado el caso bicíclico con hasta tres heteroátomos iguales o distintos del grupo de N, O y/o S, que está unido por un átomo de carbono del anillo o dado el caso por un átomo de nitrógeno del anillo del compuesto compuesto heteroaromático. Se citan por ejemplo: furanilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, indolilo, indazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo. 65 Se prefieren restos heteroarilo de 5 a 6 miembros con hasta dos heteroátomos del grupo de N, O y/o S como, por ejemplo, furilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo.

ES 2 304 682 T3

Un heterociclo de 4 a 8, 5 a 7 ó 5 a 6 miembros representa en el marco de la invención un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 4 a 8, 5 a 7 ó 5 a 6 átomos de anillo, que contiene un átomo de nitrógeno del anillo, está unido por este y puede contener un heteroátomo adicional del grupo de N, O, S, SO o SO₂. Se prefiere un heterociclo unido por N, saturado de 5 a 7 miembros, que puede contener un heteroátomo adicional del grupo de N, O ó S. Se cita 5 por ejemplo: pirrolidinilo, pirrolinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, azepinilo, 1,4-diazepinilo. Son especialmente preferidos piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y pirrolidinilo.

Halógeno incluye en el marco de la invención flúor, cloro, bromo y yodo. Se prefieren cloro o flúor.

10 Si los restos en los compuestos de acuerdo con la invención están sustituidos, los restos pueden estar sustituidos, a menos que se especifique otra cosa, una o varias veces. En el marco de la presente invención, es válido que para todos los restos que aparecen varias veces su significado sea independiente entre sí. Se prefiere una sustitución con uno, dos o tres sustituyentes iguales o distintos. Se prefiere muy especialmente la sustitución con un sustituyente.

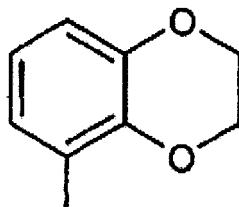
15 Se prefieren compuestos de fórmula (I) en la que

A representa fenilo, naftilo o piridilo, que pueden estar sustituidos respectivamente hasta dos veces, de forma igual o distinta, con sustituyentes seleccionados del grupo de flúor, cloro, bromo, ciano, trifluorometilo, 20 trifluorometoxi, alquilo (C₁-C₄), alquinilo (C₂-C₄) y alcoxi (C₁-C₄),

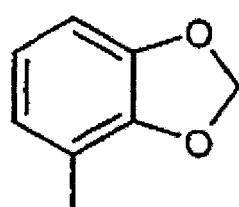
o

un grupo de fórmula

25



o



30

n representa el número 1, 2 ó 3,

R¹ representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄),

40 R² representa hidrógeno,

R³ representa alquilo (C₁-C₆) o alquenilo (C₂-C₆), que pueden estar sustituidos respectivamente con fenilo, cicloalquilo (C₃-C₆) o hidroxi,

y

45 R⁴ representa un grupo de fórmula -OR⁷ o -NR⁸R⁹, en las que

R⁷ significa hidrógeno,

50

R⁸ y R⁹ son iguales o distintos y significan independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₆), que pueden estar sustituidos con sustituyentes seleccionados del grupo de carboxilo, alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo, aminocarbonilo, mono- y di-alquil (C₁-C₄)-aminocarbonilo,

o

55

R⁸ y R⁹ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5 a 7 miembros, que contiene un heteroátomo en el anillo adicional del grupo de N-R¹⁰ y O, y puede estar sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo de hidroxi, oxo, amino, alquilo (C₁-C₄), carboxilo, alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo, aminocarbonilo, mono- y di-alquil (C₁-C₄)-aminocarbonilo, en los que

60

alquilo (C₁-C₄) por su parte puede estar sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo de hidroxi, amino, carboxilo, alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo, aminocarbonilo, mono- y di-alquil (C₁-C₄)-aminocarbonilo y

65

R¹⁰ significa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), acilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo,

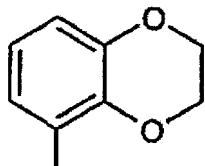
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

ES 2 304 682 T3

Se prefieren especialmente compuestos de fórmula (I) en la que

A representa fenilo, que puede estar sustituido una o dos veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, etinilo, o metoxi, representa naftilo o representa un grupo de fórmula

5



n representa el número 1,

15 R¹ representa hidrógeno, cloro, metilo o trifluorometilo,

R² representa hidrógeno,

20 R³ representa alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆) o representa bencilo,
y

25 R⁴ representa un grupo de fórmula -OR⁷ o -NR⁸R⁹, en las que

R⁷ significa hidrógeno,

30 R⁸ y R⁹ son iguales o distintos y significan independientemente uno de otro hidrógeno o alquilo (C₁-C₆), que puede estar sustituido con carboxilo o alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo,

o

35 R⁸ y R⁹ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5 a 6 miembros, que contiene un heteroátomo en el anillo adicional del grupo de N-R¹⁰ y O, y puede estar sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo de hidroxi, oxo, amino, alquilo (C₁-C₄), carboxilo, alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo, aminocarbonilo, mono- y di-alquil (C₁-C₄)-aminocarbonilo, en los que

40 alquilo (C₁-C₄) por su parte puede estar sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo de hidroxi, amino, carboxilo, alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo, aminocarbonilo, mono- y di-alquil (C₁-C₄)-aminocarbonilo

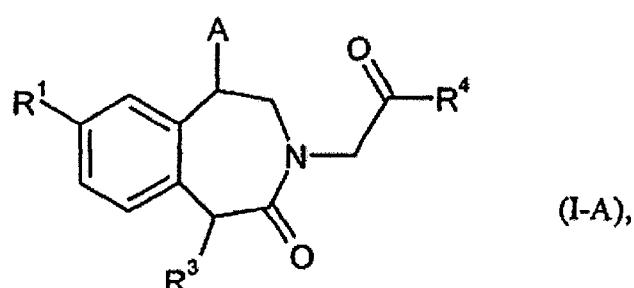
y

45 R¹⁰ significa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o acilo (C₁-C₄),

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

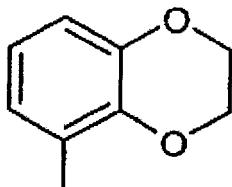
Son muy especialmente preferidos compuestos de fórmula (I-A)

50



en la que

65 A representa fenilo, que está sustituido una o dos veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, bromo, metilo, etinilo, o metoxi, o representa un grupo de fórmula



R¹ representa cloro, metilo o trifluorometilo,

10 R³ representa alquilo (C₁-C₆) o alquenilo (C₂-C₆),

y

15 R⁴ representa un grupo de fórmula -OR⁷ o -NR⁸R⁹, en las que

R⁷ significa hidrógeno,

20 R⁸ y R⁹ son iguales o distintos y significan independientemente uno de otro hidrógeno o alquilo (C₁-C₆), que puede estar sustituido con carboxilo o alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo,

o

25 R⁸ y R⁹ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5 a 6 miembros, que contiene un heteroátomo en el anillo adicional del grupo de N-R¹⁰ y O, y puede estar sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo de hidroxi, oxo, amino, alquilo (C₁-C₄), carboxilo, alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo, aminocarbonilo, mono- y di-alquil (C₁-C₄)-aminocarbonilo, en los que

30 alquilo (C₁-C₄) por su parte puede estar sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo de hidroxi, amino, carboxilo, alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo, aminocarbonilo, mono- y di-alquil (C₁-C₄)-aminocarbonilo

y

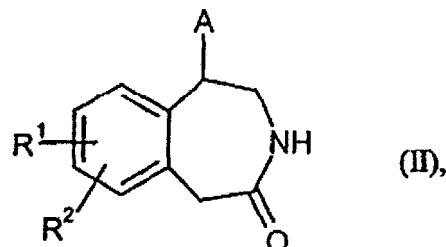
35 R¹⁰ significa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o acilo (C₁-C₄),

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

40 Las respectivas combinaciones o combinaciones preferidas de restos en las definiciones de restos indicadas individualmente se reemplazan independientemente de las combinaciones respectivamente indicadas de los restos a discreción también por definiciones de restos de otras combinaciones.

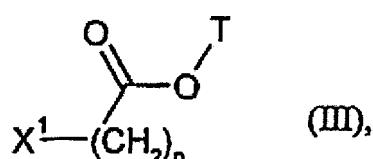
Son muy especialmente preferidas combinaciones de dos o más de los intervalos de preferencia anteriormente citados.

45 Otro objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención, caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de fórmula (II)



en la que R¹, R² y A tienen respectivamente los significados dados anteriormente,

60 en primer lugar en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de fórmula (III)



ES 2 304 682 T3

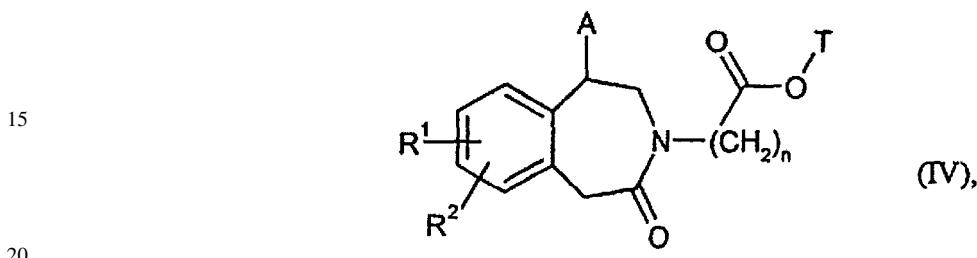
en la que

n tiene los significados anteriormente dados,

5 T representa alquilo (C_1-C_4) o bencilo

y

10 X^1 representa un grupo saliente adecuado como, por ejemplo, halógeno, mesilato o tosilato, dando compuestos de fórmula (IV)



en la que R^1 , R^2 , A, T y n tienen respectivamente los significados dados anteriormente,

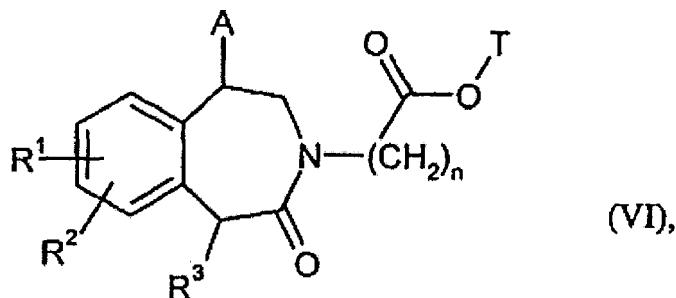
25 a continuación se transforma en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada, preferiblemente en una base de fosfaceno, con un compuesto de fórmula (V)



en la que

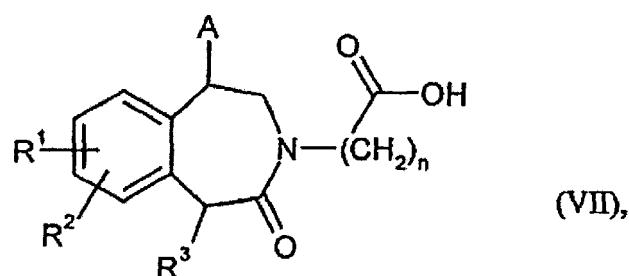
R^3 tiene los significados dados anteriormente y

35 X^2 representa un grupo saliente adecuado como, por ejemplo, halógeno, mesilato o tosilato, en compuestos de fórmula (VI)



50 en la que R^1 , R^2 , R^3 , A, T y n tienen respectivamente los significados dados anteriormente dados,

55 estos se hacen reaccionar mediante hidrólisis básica o ácida o en el caso de que T represente bencilo, también hidrogenolíticamente dando ácidos carboxílicos de fórmula (VII)



en la que R^1 , R^2 , R^3 , A y n tienen respectivamente los significados dados anteriormente

ES 2 304 682 T3

y luego se transforman según procedimientos conocidos de la bibliografía para la esterificación o amidación de ácidos carboxílicos en los compuestos de fórmula (I)

5 y los compuestos de fórmula (I) dado el caso se hacen reaccionar con los (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos correspondientes dando sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

Son disolventes inertes para la etapa de procedimiento (II) + (III) → (IV), por ejemplo, hidrocarburos halogenados como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetano, tetracloroetano, 1,2-dicloroetano o tricloroetileno, éteres como dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes como acetato de etileno, acetona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU), *N*-metilpirrolidona (NMP), piridina o acetonitrilo. Igualmente es posible usar mezclas de los disolventes citados. Se prefiere usar dimetilformamida.

Como bases para la etapa de procedimiento (II) + (III) → (IV) son adecuadas bases inorgánicas u orgánicas habituales. A estas pertenecen preferiblemente hidróxidos alcalinos como, por ejemplo, hidróxido de litio, sodio o potasio, carbonatos alcalinos o alcalinotérreos como carbonato de litio, sodio, potasio, calcio o cesio, alcoholatos alcalinos como metanolato de sodio o de potasio, etanolato de sodio o de potasio o *terc*-butilato de potasio, hidruros alcalinos como hidruro de sodio, amidas como amida sódica, bis(trimetilsilil)amida de litio o de potasio o diisopropilamida de litio, o aminas bicíclicas orgánicas como 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabiciclo-[2.2.2]octano (DABCO[®]) o 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). Se prefiere carbonato de cesio.

Los compuestos de fórmula (III) así como la base se usan a este respecto respectivamente en una cantidad de 1 a 5 moles, preferiblemente en una cantidad de 1,5 a 2,5 moles, referido a 1 mol del compuesto de fórmula (II). La reacción se realiza en general en un intervalo de temperatura de -20°C a +100°C, preferiblemente de 0°C a +40°C. La reacción se pueden llevar a cabo a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo, de 50 a 500 kPa (0,5 a 5 bar)). En general se trabaja a presión normal.

30 Disolventes inertes para la etapa de procedimiento (IV) + (V) → (VI) son, por ejemplo, éteres como dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietenglicoldimetiléter, hidrocarburos como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo o dimetilformamida. Igualmente es posible usar mezclas de los disolventes citados. Se prefieren tetrahidrofurano o mezclas de tetrahidrofurano/hexano.

Como bases para la etapa de procedimiento (IV) + (V) → (VI) son adecuadas preferiblemente bases de fosfaceno (las denominadas “bases de Schwesinger”) como, por ejemplo, 1-*terc*-butil-2,2,4,4,4-pentaquis(dimetilamino)-2, λ^5 ,4, λ^5 -catenadi(fosfaceno) o 3-*terc*-butilimino-1,1,1,5,5,5-hexaquis(dimetilamino)-3-[tris(dimetilamino)fosforaniliden]amino-1, λ^5 ,3, λ^5 -5, λ^5 -1,4-trifosfazadieno [véase, por ejemplo, R. Schwesinger, H. Schlempfer, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 26, 1167 (1987); T. Pietzonka, D. Seebach, Chem. Ber. 124, 1837 (1991)]. La base se usa a este respecto en una cantidad de 1 a 3 moles, preferiblemente en una cantidad de 1,1 a 2 moles, referido a 1 mol del compuesto de fórmula (IV).

El compuesto de fórmula (V) se usa en esta etapa de procedimiento en una cantidad de 1 a 5 moles, preferiblemente en una cantidad de 2 a 4 moles, referido a 1 mol del compuesto de fórmula (IV). La reacción se realiza en general en un intervalo de temperatura de -100°C a 0°C, preferiblemente de -80°C a -20°C. La reacción se pueden llevar a cabo a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo, de 50 a 500 kPa (0,5 a 5 bar)). En general se trabaja a presión normal.

Disolventes inertes para la etapa de procedimiento (VI) → (VII) son, por ejemplo, hidrocarburos halogenados como 50 diclorometano, 1,2-dicloroetano o tricloroetileno, éteres como dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimieléter o dietilenglicoldimieléter, alcoholes como metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, n-butanol o *terc*-butanol, hidrocarburos como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes como acetona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, *N*-metilpirrolidona o también agua. Igualmente es posible usar mezclas de los disolventes citados. Se prefieren usar mezclas de dioxano/agua, tetrahidrofurano/agua, metanol/agua o tetrahidrofurano/metanol/agua.

Como bases para la etapa de procedimiento (VI) → (VII) son adecuadas las bases inorgánicas habituales. A estas pertenecen preferiblemente hidróxidos alcalinos como, por ejemplo, hidróxido de litio, sodio o potasio, o carbonatos alcalinos o alcalinotérreos como carbonato de sodio, potasio o calcio. Es especialmente preferido hidróxido de sodio. La base se usa a este respecto en una cantidad de 1 a 5, preferiblemente de 1,5 a 3 moles, referido a 1 mol del compuesto de fórmula (VI).

Como ácidos para la etapa de procedimiento (VI) → (VII) son adecuadas soluciones acuosas de los ácidos inorgánicos habituales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácido bromhídrico, o ácidos sulfónicos como ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido trifluorometanosulfónico, o ácidos carboxílico como ácido trifluoroacético.

ES 2 304 682 T3

La reacción se realiza en general en un intervalo de temperatura de -20°C a +100°C, preferiblemente de 0° C a +40°C. La reacción se puede llevar a cabo a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo, de 50 a 500 kPa (0,5 a 5 bar)). En general se trabaja a presión normal.

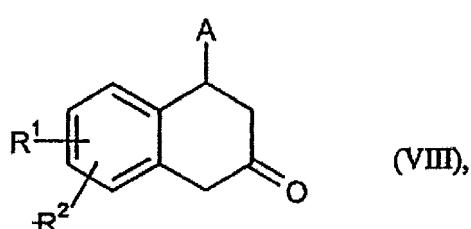
- 5 La etapa de procedimiento (VII) → (I) se lleva a cabo según procedimientos conocidos de la bibliografía para la esterificación o amidación (formación de amida) de ácidos carboxílicos.

Disolventes inertes para una amidación en la etapa de procedimiento (VII) → (I) son, por ejemplo, éteres como dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos como benceno, tolueno, 10 xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, hidrocarburos halogenados como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, 1,2-dicloroetano, tricloroetileno o clorobenceno, u otros disolventes como acetato de etilo, piridina, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU), N-metilpirrolidina (NMP), acetonitrilo o acetona. Igualmente es posible usar mezclas de los disolventes citados. Son preferidos diclorometano, tetrahidrofurano, dimetilformamida o mezclas de estos disolventes.

15 Como agentes de condensación para una formación de amida en la etapa de procedimiento (VII) → (I) son adecuadas, por ejemplo, carbodiimidas como N,N'-diethyl-, N,N'-dipropil-, N,N'-diisopropil-, N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de N-(3-dimetilaminoisopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC), o derivados de fosgeno como N,N'-carbonildiimidazol, o compuestos de 1,2-oxazolio como 2-ethyl-5-fenil-1,2-oxazolio-3-sulfato o 2-terc-butil-5-20 metil-isoxazolio-perclorato, o compuestos de acilamino como 2-ethoxy-1-ethoxycarbonil-1,2-dihidroquinolina, o cloroformiato de isobutilo, anhídrido del ácido propanofosfónico, éster dietílico del ácido cianofosfónico, cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosforilo, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(pirrolidino)fosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1(2H)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU) o hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), dado el caso en combinación con otros coadyuvantes como 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) o N-hidroxisuccinimida (HOSu), así mismo como bases se usan carbonatos alcalinos, por ejemplo, carbonato o hidrogenocarbonato de sodio o de potasio, o bases orgánicas como trietilaminas, por ejemplo, trietilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina o N,N-diisopropiletilamina. Se prefiere EDC en combinación con HOBT y N,N-diisopropiletilamina, HATU en combinación con N,N-diisopropiletilamina o también éster dietílico del ácido cianofosfónico en combinación con trietilamina.

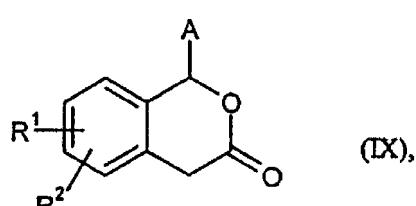
Se lleva a cabo una formación de amida en la etapa de procedimiento (VII) → (I) en general en un intervalo de temperatura de 0°C a +100°C, preferiblemente de 0°C a +40°C. La reacción se puede llevar a cabo a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo, de 50 a 500 kPa (0,5 a 5 bar)). En general se trabaja a presión normal.

35 Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar de forma análoga a los procedimientos conocidos de la bibliografía, por ejemplo, mediante reacción de Schmidt con trimetilsililazida/ácido sulfúrico [véase, por ejemplo, F. Pozgan, S. Polanc, M. Kocevar, *Heterocycles* 56, 379 (2002)] a partir de derivados de tetralona de fórmula (VIII),



50 en la que R¹, R² y A tienen respectivamente los significados dados anteriormente. Los compuestos de fórmula (VIII) son conocidos de la bibliografía o se pueden preparar de forma análoga a procedimientos conocidos de la bibliografía [véase, por ejemplo, a): I. Fleming, A. Pearce, *J. Chem. Soc. Perkin I* 1980, 2485; R.S. Prasad, R.M. Roberts, *Synth. Commun.* 21, 3385 (1991); b): G. Bertolini, V. Vecchietti, M. Mabilia, G. Norcini, A. Restelli, F. Santangelo, A.M. Villa, C. Casagrande, *Eur. J. Med. Chem.* 27, 663-672 (1992); c): S.D. Wyrick, R.G. Booth, A.M. Myers, C.E. Owens, N.S. Kula, R.J. Baldessarini, A.T. McPhail, R.B. Mailman, *J. Med. Chem.* 36, 2542 (1993); E.C. Bucholtz, R.L. Brown, A. Tropsha, R.G. Booth, S.D. Wyrick, *J. Med. Chem.* 42, 3041 (1999)].

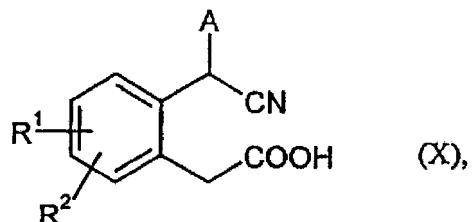
55 Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar también de modo que derivados de isocromanona de fórmula (IX)



ES 2 304 682 T3

en la que R¹, R² y A tienen respectivamente los significados dados anteriormente, se transforman en primer lugar con cianuro de trimetilsililo con catálisis con yodo y/o yoduro de trimetilsililo en compuestos de fórmula (X)

5

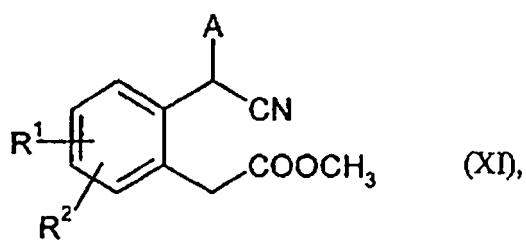


10

15

en la que R¹, R² y A tienen respectivamente los significados dados anteriormente, estos se esterifican con cloruro de trimetilsililo en metanol, preferiblemente en una reacción en una etapa, dando compuestos de fórmula (XI)

20



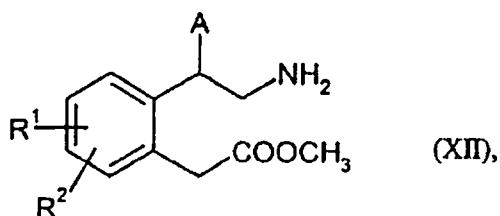
25

30

35

en la que R¹, R² y A tienen respectivamente los significados dados anteriormente, a continuación se hacen reaccionar mediante hidrogenación en presencia de un catalizador de níquel Raney o mediante reducción con borohidruro de sodio en presencia de cloruro de níquel o cobalto (II) dando compuestos de fórmula (XII)

40



45

50

en la que R¹, R² y A tienen respectivamente los significados dados anteriormente, y estos se ciclan luego mediante calentamiento en un disolvente inerte como, por ejemplo, tolueno, preferiblemente en una reacción en una etapa, dando compuestos de fórmula (II) [véase también Busacca y col., Tetrahedron Lett. 33 (2), 169 (1998)].

55

Los compuestos de fórmula (IX) son conocidos o se pueden preparar de forma análoga a procedimientos conocidos de la bibliografía [véase, por ejemplo, G. Brancaccio y col., J. Med. Chem. 24, 998-1000 (1981); M. Shindo y col., J. Org. Chem. 66, 7818-7824 (2001); véase también el esquema 2].

60

Los compuestos de fórmulas (III) y (V) se puede adquirir comercialmente, son conocidos de la bibliografía o se pueden preparar de forma análoga a procedimientos conocidos de la bibliografía.

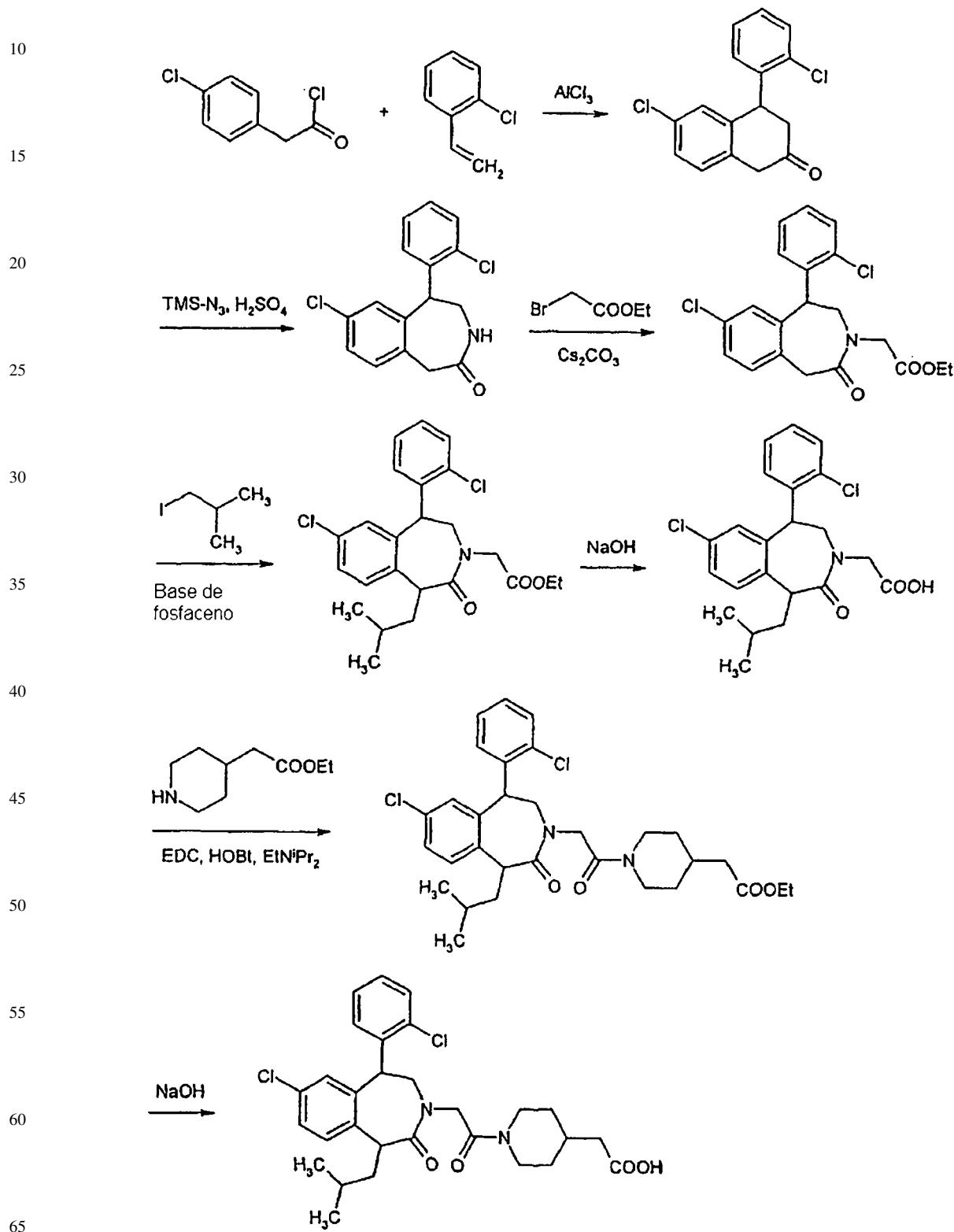
65

ES 2 304 682 T3

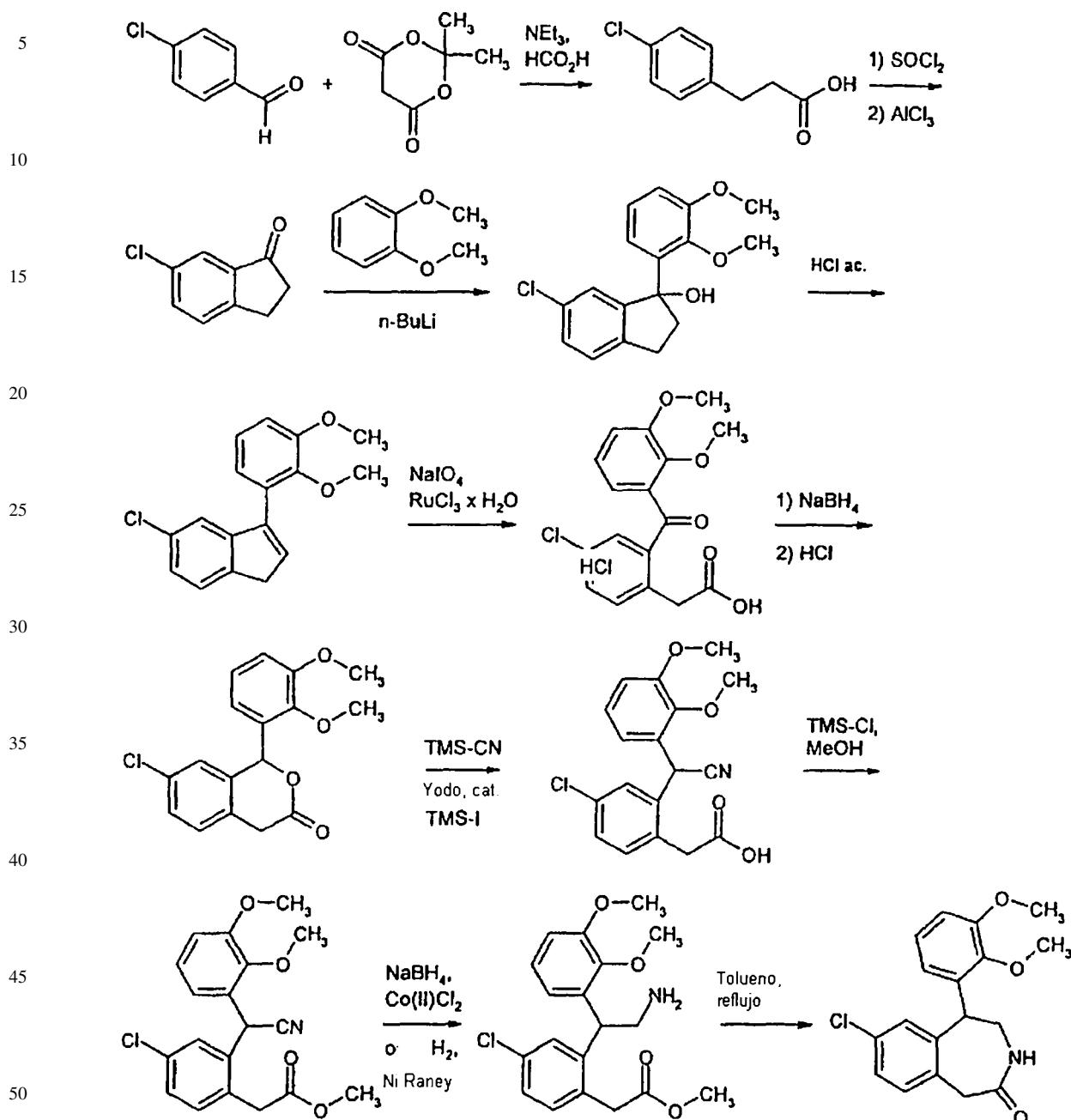
La preparación de los compuestos de acuerdo con la invención se puede aclarar mediante los siguientes esquemas de síntesis:

5

Esquema 1



Esquema 2



[Abreviaturas: ac. = acuoso; Bu = butilo; cat. = catalítico; EDC = clorhidrato de N'-(3-dimetilaminopropil)-N-
55 etilcarbodiimida; Et = etilo; HOBT = 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidratado; Me = metilo; $^3\text{Pr} =$ isopropilo; TMS = trimetilsililo].

60 Los compuestos de acuerdo con la invención poseen propiedades farmacológicas valiosas y se pueden usar para la prevención y tratamiento de enfermedades en humanos y animales. De forma particular los compuestos de acuerdo con la invención son inhibidores de gran efecto de escualeno-sintasa e inhiben la biosíntesis del colesterol. Los compuestos de acuerdo con la invención provocan una reducción del nivel de colesterol y del nivel de triglicéridos en la sangre. Estos se pueden usar por tanto para el tratamiento y prevención de enfermedades cardiovasculares, de forma particular, de hipolipoproteinemias, dislipidemias, hiperlipidemias o arteriosclerosis. Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar además también para el tratamiento y prevención de adiposis y obesidad (obesity). Los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados además para el tratamiento y prevención de casos de apoplejía (stroke) y de la enfermedad de Alzheimer.

ES 2 304 682 T3

Otro objeto de la presente invención es el uso de compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, de forma particular de las enfermedades citadas previamente.

5 Otro objeto de la presente invención son medicamentos, que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención y al menos uno o varios principios activos adicionales, de forma particular para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades previamente citadas. Como principios activos de combinación adecuados son de citar a modo de ejemplo y preferiblemente: estatinas que reducen el nivel de colesterol, inhibidores de la absorción del colesterol, sustancias que aumentan el nivel de HDL o reducen el nivel de triglicéridos y/o reducen el nivel de apolipoproteína 10 B, inhibidores de la oxidación o compuestos de actividad anti-inflamatoria. Las combinaciones con estos principios activos son adecuadas preferiblemente para el tratamiento de dislipidemias, hiperlipidemias combinadas, hipercolesterolemias o hipertrigliceridemias.

15 Las combinaciones citadas se pueden usar también para la prevención primaria o secundaria de enfermedades coronarias (por ejemplo, infarto de miocardio) así como en las enfermedades arteriales periféricas.

20 Las estatinas en el marco de la invención son, por ejemplo, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y pitavastatina. Son inhibidores de absorción del colesterol, por ejemplo, colestiraminas o ezetimibe; sustancias que aumentan el nivel de HDL o reducen el nivel de triglicéridos o reducen el nivel de apolipoproteína B son, por ejemplo, fibratos, niacina, agonistas de PPAR, inhibidores de IBAT, MTP y CETP. Compuestos de actividad anti-inflamatoria son, por ejemplo, aspirina.

25 Otro objeto de la presente invención es además la combinación de compuestos de acuerdo con la invención con un inhibidor de glucosidasa y/o amilasa para el tratamiento de hiperlipidemia familiar, de adiposis (adipositas) y de diabetes mellitus.

30 Inhibidores de glucosidasa y/o amilasa en el marco de la invención son, por ejemplo, acarbosa, adiposina, voglibosa, miglitol, emiglitatos, MDL-25637, camiglibosa (MDL-73945), tendamistatos, AI-3688, trestatina, pradimicina-Q y salbostatina. Se prefiere la combinación de acarbosa, miglitol, emiglitatos o voglibosa con uno de los compuestos de acuerdo con la invención.

35 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar sistémicamente y/o localmente. Para este fin se pueden administrar de forma adecuada como, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, por el oído o como implante o prótesis endovascular.

Para estas vías de administración los compuestos de acuerdo con la invención se pueden administrar en formas de administración adecuadas.

40 Para la administración por vía oral son adecuadas formas de administración de liberación rápida y/o modificada de compuestos de acuerdo con la invención, que funcionan según el estado de la técnica, que contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo, con recubrimientos resistentes a jugo gástrico o de solubilización retardada o insolubles, que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos que se deshacen rápidamente en la cavidad bucal o películas/obleas, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, gránulos, pellas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

45 La administración por vía parenteral se puede efectuar evitando una etapa de resorción (por ejemplo, por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbar) o con inclusión de una resorción (por ejemplo, por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración por vía parenteral son adecuadas como formas de administración, entre otras, preparaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

50 Para las otras vías de administración son adecuados, por ejemplo, formas medicinales de inhalación (entre otras, inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas, soluciones o pulverizaciones para la nariz, comprimidos para administrar lingual, sublingual o bucalmente, películas/obleas o cápsulas, supositorios, preparaciones para los oídos u ojos, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo, emplastos), leches, pastas, espumas, polvos, implantes o prótesis endovasculares.

Se prefieren la administración por vía oral o parenteral, especialmente la administración por vía oral.

60 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden transformar en las formas de administración indicadas. Esto se puede efectuar de forma conocida mediante mezcla con coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. A estos coadyuvantes pertenecen, entre otros, vehículos (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y dispersantes o humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitán), aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizadores (por ejemplo, antioxidantes como, por ejemplo, ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos como, por ejemplo, óxido de hierro) y correctores del sabor y/o olor.

ES 2 304 682 T3

Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención, normalmente junto con uno o varios coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, así como su uso para los fines previamente citados.

5 Por lo general ha mostrado ser ventajoso administrar en administración por vía parenteral cantidades de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal para la consecución de resultados efectivos. En administración por vía oral la dosificación alcanza de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 20 mg/kg y con muy especial preferencia de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.

10 No obstante se puede requerir dado el caso desviarse de las cantidades citadas y concretamente en función del peso corporal, vía de administración, comportamiento individual frente al principio activo, tipo de preparación y momento temporal o intervalo en el que se realiza la aplicación. De este modo puede ser suficiente en algunos casos con menores cantidades de la cantidad mínima citada previamente, mientras que en otros casos se debe superar los límites superiores citados anteriormente. En casos de administración de mayores cantidades puede ser recomendable distribuir estas en varias tomas individuales durante el día.

15 Los ejemplos de realización siguientes aclaran la invención. La invención no se encuentra limitada por los ejemplos.

20 Los datos de porcentaje en los siguientes ensayos y ejemplos son, en tanto no se indique otra cosa, porcentajes en peso, las partes son partes en peso. Las relaciones de disolventes, relaciones de dilución y datos de concentración de soluciones líquido/líquido se refieren respectivamente al volumen.

25 A. Ejemplos

Abreviaturas

Cl	ionización química (en EM)
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
d.t.	del valor teórico (en rendimiento)
ESI	ionización por electropulverización (en EM)
CG/EM	espectroscopía de masas acoplada con cromatografía de gases
h	hora(s)
HPLC	cromatografía líquida de alta presión, alta resolución
CL/EM	espectroscopía de masas acoplada con cromatografía líquida
min	minuto(s)
EM	espectroscopía de masas
RMN	resonancia magnética nuclear
RT	temperatura ambiente
R _t	tiempo de retención (en HPLC)
THF	tetrahidrofurano

Procedimientos de CL/EM, CG/EM y HPLC

60 Procedimiento 1

Tipo de equipo de EM: Micromass ZQ; tipo de equipo de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Syngi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A → 2,5 min 30% de A → 3,0 min 5% de A → 4,5 min 5% de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min → 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; estufa: 50°C; detección UV: 210 nm.

ES 2 304 682 T3

Procedimiento 2

Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A → 2,5 min 30% de A → 3,0 min 5% de A → 4,5 min 5% de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min → 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; estufa: 50°C; detección UV: 208-400 nm.

Procedimiento 3

10 Tipo de equipo de EM: Micromass ZQ; tipo de equipo de HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; columna: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A → 2,5 min 30% de A → 3,0 min 5% de A → 4,5 min 5% de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min → 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; estufa: 50°C; detección UV: 208-400 nm.

15 Procedimiento 4

Instrumento: Micromass GCT, GC 6890; columna: Restek RTX-35MS, 30 m x 250 μ m x 0,25 μ m; flujo constante con helio: 0,88 ml/min; estufa: 60°C; entrada: 250°C; gradiente: 60°C (mantener 0,30 min), 50°C/min → 120°C, 16°C/min → 250°C, 30°C/min → 300°C (mantener 1,7 min).

Procedimiento 5

20 Instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3,5 μ m; eluyente A: 5 ml de HClO_4 /l de agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 2% de B → 0,5 min 2% de B → 4,5 min 90% de B → 6,5 min 90% de B; flujo: 0,75 ml/min; estufa: 30°C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 6

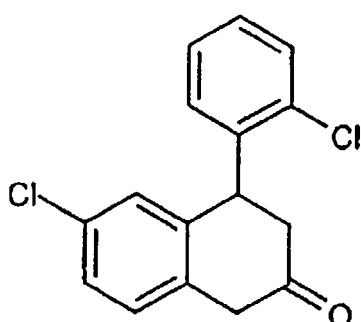
25 Instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3,5 μ m; eluyente A: 5 ml de HClO_4 /l de agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 2% de B → 0,5 min 2% de B → 4,5 min 90% de B → 9 min 90% de B; flujo: 0,75 ml/min; estufa: 30°C; detección UV: 210 nm.

Compuestos de partida e intermedios

Ejemplo 1A

6-Cloro-4-(2-clorofenil)-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona

40



45

50

55 Se suspenden en atmósfera de argón 1,59 g de tricloruro de aluminio (7,93 mmol) en 80 ml de diclorometano a 0°C, se adiciona una solución de 1,50 g de cloruro de 4-clorofenilacetilo (11,90 mmol) en 40 ml de diclorometano. Se añade gota a gota a 0°C dentro de 30 minutos una solución de 1,65 g de 2-cloroestireno (11,90 mmol) en 100 ml de diclorometano. Se añade la mezcla de reacción sobre 300 ml de agua helada y se extrajo tres veces con diclorometano. Se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio y se concentraron en evaporador rotativo. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/éster etílico del ácido acético 7:1). Se obtienen 0,795 g (31% del valor teórico) del compuesto del título.

60 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 2,84-2,94 (m, 2H), 3,65 (d, J = 20,4, 1H), 3,73 (d, J = 20,4, 1H), 4,93 (t, J = 6,8, 1H), 6,88-6,91 (m, 2H), 7,15-7,17 (m, 1H), 7,20-7,27 (m, 3H), 7,45-7,47 (m, 1H).

65 CL/EM (procedimiento 1): R_t = 2,64 min; EM (ESIpos): m/z = 291 [M+H] $^+$.

ES 2 304 682 T3

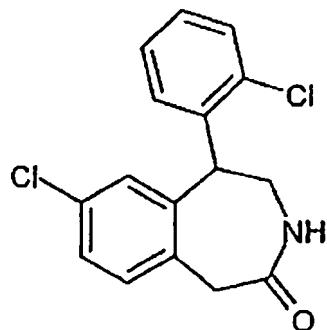
Ejemplo 2A

7-Cloro-5-(2-clorofenil)-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-2-ona

5

10

15



20 Se disuelven 2,16 g del compuesto del ejemplo 1A (7,40 mmol) en 90 ml de diclorometano y se adicionan 7,4 ml de ácido sulfúrico concentrado. Se añade gota a gota con enfriamiento una solución de 1,28 g de trimetilsililazida (11,11 mmol) en 15 ml de diclorometano. Se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y se añade luego sobre 300 ml de agua helada. Se basifica débilmente (pH 8) la fase acuosa mediante adición de hidrogenocarbonato de sodio en porciones. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa tres veces con diclorometano. Se lavan las fases orgánicas reunidas dos veces con solución de hidrogenocarbonato de sodio saturada, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran en el evaporador rotativo. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/éster etílico del ácido acético 2:3 → 1:2). Se obtienen 0,65 g (29% del valor teórico) del compuesto del título.

25

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,63-3,71 (m, 1H), 3,83-3,90 (m, 1H), 3,94 (s, 1H), 4,91 (dd, J = 6,9 y 4,0, 1H), 5,74-5,81 (m, 1H), 6,74-6,76 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,13-7,22 (m, 4H), 7,41-7,43 (m, 1H).

CL/EM (procedimiento 2): R_t = 2,44 min; EM (ESIpos): m/z = 306 [M+H]⁺.

35

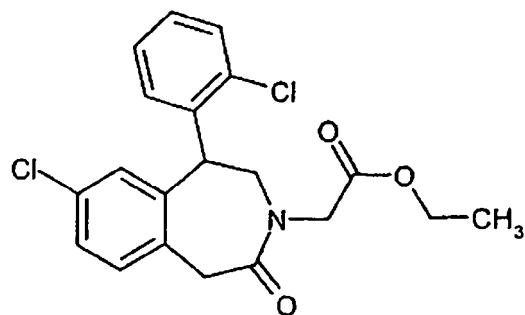
Ejemplo 3A

Éster etílico del ácido [8-cloro-1-(2-clorofenil)-4-oxo-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il]acético

40

45

50



55 Se disuelven 300 mg del compuesto del ejemplo 2A (0,98 mmol) en 6 ml de dimetilformamida y se adicionan 638 mg de carbonato de cesio (1,96 mmol). Se añade gota a gota 220 μl de éster etílico del ácido bromoacético (327 mg, 1,96 mmol) y se agita la suspensión a temperatura ambiente durante la noche. Se incorporan 9 ml de agua y se extrae la mezcla tres veces con diclorometano. Se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio y se concentran en el evaporador rotativo. Se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitriloagua con ácido fórmico al 0,1%, gradiente 20:80 → 95:5). Se obtienen 132 mg (34% del valor teórico) del compuesto del título.

60

5,03 (t, J = 5,8, 1H), 6,72-6,74 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,15-7,22 (m, 4H), 7,41-7,43 (m, 1H).

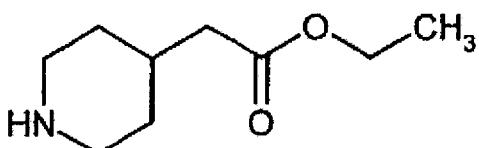
CL/EM (procedimiento 3): R_t = 2,70 min; EM (ESIpos): m/z = 392 [M+H]⁺.

65

Ejemplo 4A

Éster etílico de ácido 4-piperidilacético

5



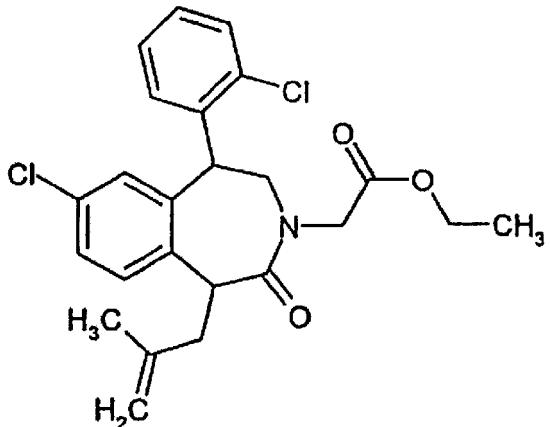
10

Se adicionaron a 2,0 g de éster etílico de ácido 4-piridilacético en 20 ml de etanol 400 mg de negro de paladio (20% en peso), se ajustó a pH 2 con ácido clorhídrico 1 N y se hidrogenó a 300 kPa (3 bar) durante 2 días a temperatura ambiente. Se succionan las sustancias sólidas en tierra de diatomeas, y se separa el disolvente del filtrado a presión reducida. Se recoge el residuo en 50 ml de éster etílico de ácido acético y 50 ml de agua. Se basifica a pH 13 la fase acuosa con soda cáustica 1 N y se extrae dos veces con 50 ml de éster etílico de ácido acético cada vez. Se secan las fases orgánicas reunidas en sulfato de magnesio, y se separa el disolvente a presión reducida. Se obtiene 1,21 g (58% del valor teórico) del producto.

CG/EM (procedimiento 4): $R_t = 5,93$ min, m/z = 172 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 5A

Éster etílico del ácido [7-cloro-5-(2-clorofenil)-1-(2-metilalil)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il]acético



45

Se disuelven 39 mg del compuesto del ejemplo 3A (0,10 mmol) y 30 μ l de 3-bromo-2-metilpropeno (41 mg, 0,30 mmol) en 550 μ l de THF. Se añade gota a gota a -78°C 75 μ l (0,15 mmol) de una solución 2 M de 1-*tert*-butil-2,2,4,4,4-pentaquis(dimetilamino)-2*λ*⁵-4*λ*⁵-catenadi(fosfaceno) en THF y se agita la mezcla de reacción durante 4,5 horas a -78°C. Se adiciona a la solución de reacción 1 ml de ácido clorhídrico 1 M y agua y se extrae tres veces con diclorometano. Se lavan las fases orgánicas reunidas dos veces con solución de hidrogenocarbonato de sodio saturada, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra en el evaporador rotativo. Se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,1%, gradiente 20:80 → 95:5). Se obtienen 27 mg (60% del valor teórico) del compuesto del título.

55

RMN ^1H (400 MHz, GDCl₃): δ = 1,20 (t, J = 7,2, 3H), 1,87 (s, 3H), 2,71 (dd, J = 15,7 y 6,1, 1H), 2,97 (dd, J = 15,7 y 8,0, 1H), 3,78 (dd, J = 15,7 y 5,6, 1H), 3,88-4,01 (m, 1H), 4,10-4,27 (m, 4H), 4,67-4,69 (m, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 5,11 (dd, J = 10,9 y 6,5, 1H), 6,85-6,88 (m, 1H), 6,91-6,94 (m, 1H), 7,14-7,24 (m, 4H), 7,40-7,44 (m, 1H).

60

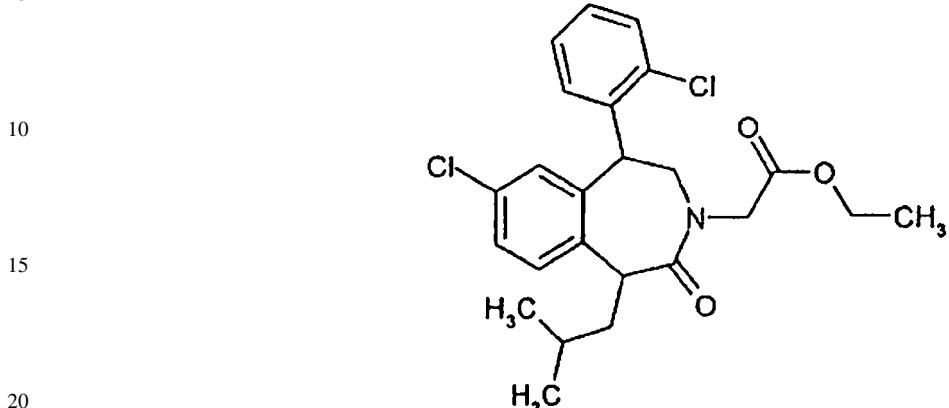
CL/EM (procedimiento 2): $R_t = 3,12$ min.; EM (ESIpos): $m/z = 445$ $[M+H]^+$.

ES 2 304 682 T3

Ejemplo 6A

Éster etílico del ácido [7-cloro-5-(2-clorofenil)-1-isobutil-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il]-acético

5



Se disuelven 505 mg del compuesto del ejemplo 3A (1,29 mmol) en 5 ml de THF. Se añade gota a gota 1,93 ml de una solución 1 M de 3-terc-butilimino-1,1,1,5,5,5-hexaquis(dimetilamino)-3-[tris(dimetilamino)fosfaraniliden] 25 amino-1,λ⁵,3,λ⁵,5,λ⁵-1,4-trifosfazadieno en THF y se agita la solución de reacción durante 30 minutos a -78°C. Se añade gota a gota 0,45 ml de 1-yodo-2-metilpropano (711 mg, 3,86 mmol) y se agita otras 2 horas a -78°C. Se adiciona a la solución de reacción 5 ml de ácido clorhídrico 1 N y agua y se extrae tres veces con diclorometano. Se lavan las fases orgánicas reunidas dos veces con solución de hidrogenocarbonato de sodio saturada, se secan sobre sulfato de sodio y 30 se concentran en el evaporador rotativo. Se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,1%, gradiente 20:80 → 95:5). Se obtienen 149 mg (26% del valor teórico) del compuesto del título.

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,01 (d, J = 7,3, 3H), 1,02 (d, J = 6,9, 3H), 1,20 (t, J = 7,1, 3H), 1,67-1,84 (m, 2H), 2,21-2,28 (m, 1H), 3,55-4,28 (m, 6H), 4,39-4,50 (m, 1H), 5,04-5,08 (m, 1H), 6,79-6,81 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,14-7,27 (m, 4H), 7,41-7,43 (m, 1H).

CL/EM (procedimiento 1): R_t = 3,07 min.; EM (ESIpos): m/z = 448 [M+H]⁺.

Ejemplo 7A

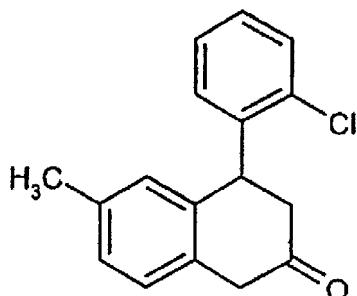
40

4-(2-Clorofenil)-6-metil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona

45

50

55



Se suspenden en atmósfera de argón 5,93 g de tricloruro de aluminio (44,48 mmol) en 250 ml de diclorometano y se adiciona a -20°C una solución de 5,00 g de cloruro de p-tolil-acetilo (29,65 mmol) en 150 ml de diclorometano. Se añade gota a gota a -20°C en el transcurso de 30 minutos una solución de 6,16 g de 2-cloroestireno (44,48 mmol) 60 en 350 ml de diclorometano. Se añade la mezcla de reacción sobre 1000 ml de agua helada y se extrae tres veces con diclorometano. Se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio y se concentran en el evaporador rotativo. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/éster etílico del ácido acético 15:1). Se obtienen 4,80 g (60% del valor teórico) del compuesto del título.

65 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,26 (s, 3H), 2,83-2,96 (m, 2H), 3,62 (d, J = 20,4, 1H), 3,72 (d, J = 20,4,1H), 4,93 (t, J = 6,5, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,84-6,87 (m, 1H), 7,06-7,23 (m, 4H), 7,42-7,45 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 5): R_t = 5,15 min.; EM (CI): m/z = 288 [M+NH₄]⁺.

ES 2 304 682 T3

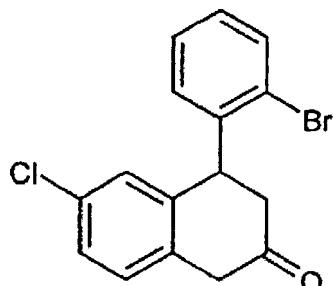
Ejemplo 8A

4-(2-Bromofenil)-6-cloro-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona

5

10

15



Se suspenden en atmósfera de argón a 0°C 5,01 g de tricloruro de aluminio (38,24 mmol) en 400 ml de diclorometano y se adiciona a la misma temperatura una solución de 4,82 g de cloruro de 4-clorofenil-acetilo (25,49 mmol) en 200 ml de diclorometano. Se añade gota a gota a 0°C dentro de 30 minutos una solución de 7,00 g de 2-bromoestireno (38,24 mmol) en 500 ml de diclorometano. Después de 10 min de agitación a 0°C se añade la mezcla de reacción a 20 1000 ml de agua helada y se extrae tres veces con diclorometano. Se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio y se concentran en el evaporador rotativo. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/éster etílico de ácido acético 25:1 → 15:1). Se obtienen 4,46 g (51% del valor teórico) del compuesto del título.

25

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,88 (d, J = 7,0, 2H), 3,65 (d, J = 20,4, 1H), 3,74 (d, J = 20,4, 1H), 4,93 (t, J = 7,0, 1H), 6,88-6,91 (m, 2H), 7,15-7,29 (m, 2H), 7,42-7,29 (m, 2H), 7,65 (dd, J = 7,9, J = 1,2, 1H).

30

HPLC (procedimiento 5): R_t = 5,22 min.; EM (CI): m/z = 352 [M+NH₄]⁺

Ejemplo 9A

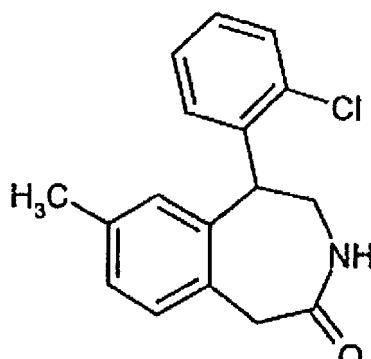
5-(2-Clorofenil)-7-metil-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-2-ona

35

40

45

50



Se disuelven 4,80 g del compuesto del ejemplo 7A (17,73 mmol) en 250 ml de diclorometano y se adicionan 20,0 ml de ácido sulfúrico concentrado. Se añade gota a gota con enfriamiento con hielo una solución de 3,06 g de trimetilsililazida (3,53 ml, 26,59 mmol) en 55 ml de diclorometano. Se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y se añade luego la mezcla de reacción sobre 1500 ml de agua helada. Se basifica débilmente (pH 8) la fase acuosa mediante adición en porciones de hidrogenocarbonato de sodio. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa tres veces con diclorometano. Se lavan las fases orgánicas reunidas dos veces con solución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra en el evaporador rotativo. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/éster etílico del ácido acético 2:3 → 1:2). Se obtienen 1,48 g (29% del valor teórico) del compuesto del título.

55

60

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,18 (s, 3H), 3,58-3,68 (m, 1H), 3,85-3,88 (m, 1H), 3,88 (d, J = 14,5, 1H), 3,97 (d, J = 14,5, 1H), 4,90-4,94 (m, 1H), 5,54-5,64 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,73-6,76 (m, 1H), 6,97-7,00 (m, 1H), 7,07-7,20 (m, 3H), 7,39-7,42 (m, 1H).

65

HPLC (procedimiento 5): R_t = 4,51 min.; EM (CI): m/z = 286 [M+H]⁺.

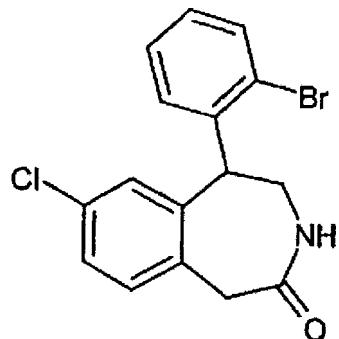
Ejemplo 10A

5-(2-Bromofenil)-7-cloro-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-2-ona

5

10

15



20 Se disuelven 5,80 g del compuesto del ejemplo 8A (17,28 mmol) en 250 ml de diclorometano y se adicionan 20,0 ml de ácido sulfúrico concentrado. Se añade gota a gota con enfriamiento con hielo una solución de 2,99 g de trimetilsililazida (3,44 ml, 25,92 mmol) en 55 ml de diclorometano. Se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se añade la mezcla de reacción sobre 1500 ml de agua helada. Se basifica débilmente (pH 8) la fase acuosa mediante adición en porciones de hidrogenocarbonato de sodio. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa tres veces con diclorometano. Se lavan las fases orgánicas reunidas dos veces con solución de hidrogenocarbonato de sodio saturada, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra en el evaporador rotativo. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/éster etílico del ácido acético 1:1 → 1:3). Se obtienen 1,59 g (24% del valor teórico) del compuesto del título.

25 30 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 3,62-3,69 (m, 1H), 3,84-3,91 (m, 1H), 3,94 (s, 2H), 4,91 (dd, J = 6,7, J = 3,9, 1H), 5,63-5,67 (m, 1H), 6,72-6,75 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,10-7,22 (m, 4H), 7,61 (dd, J = 7,9, J = 1,3, 1H).

HPLC (procedimiento 6): R_t = 4,63 min.; EM (CI): m/z = 367 [M+NH₄]⁺.

35

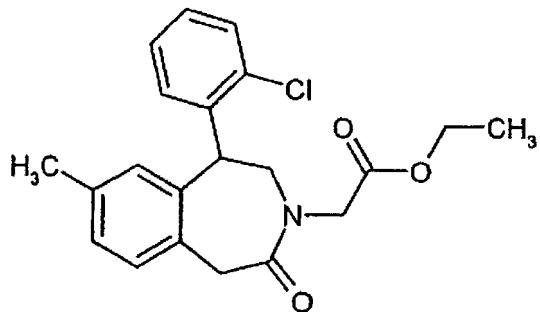
Ejemplo 11A

Éster etílico del ácido [1-(2-clorofenil)-8-metil-4-oxo-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il]-acético

40

45

50



55 Se disuelven 1400 mg del compuesto del ejemplo 9A (4,90 mmol) en 30 ml de dimetilformamida y se adicionan 3192 mg de carbonato de cesio (9,80 mmol). Se añade gota a gota 1,09 ml de éster etílico del ácido bromoacético (1636 mg, 9,80 mmol) y se agita la suspensión a temperatura ambiente durante la noche. Se incorpora agua y se extrae la mezcla tres veces con diclorometano. Se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio y se concentra en el evaporador rotativo. Se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,1%, gradiente 20:80 → 95:5). Se obtienen 670 mg (37% del valor teórico) del compuesto del título.

60

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,22 (t, J = 7,2, 3H), 2,18 (s, 3H), 3,27 (d, J = 17,5, 1H), 3,85-4,18 (m, 6H), 4,22 (d, J = 17,5, 1H), 4,99-5,02 (m, 1H), 6,68-6,72 (m, 2H), 6,97-6,99 (m, 1H), 7,08-7,21 (m, 3H), 7,40-7,42 (m, 1H).

CL/EM (procedimiento 2): R_t = 2,67 min.; EM (ESIpos): m/z = 372 [M+H]⁺.

65

ES 2 304 682 T3

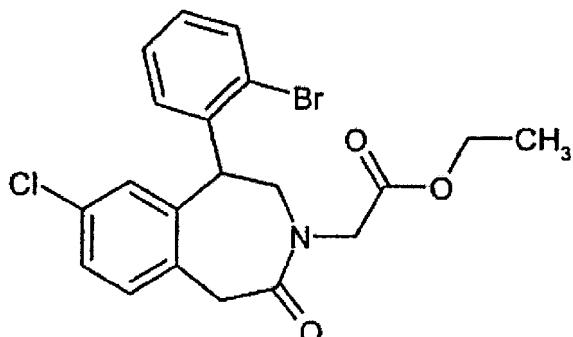
Ejemplo 12A

Éster etílico del ácido [1-(2-bromofenil)-8-cloro-4-oxo-1,2,4,5-tetrahidrobenceno[d]azepin-3-il]-acético

5

10

15



20 Se disuelven 1500 mg del compuesto del ejemplo 10A (4,28 mmol) en 30 ml de dimetilformamida y se adicionan 2788 mg de carbonato de cesio (8,56 mmol). Se añade gota a gota 0,95 ml de éster etílico del ácido bromoacético (1429 mg, 8,56 mmol) y se agita la suspensión a temperatura ambiente durante la noche. Se incorpora agua y se extrae la mezcla tres veces con diclorometano. Se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio y se concentra en el evaporador rotativo. Se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,1%, gradiente 20:80 → 95:5). Se obtienen 450 mg (24% del valor teórico) del compuesto del título.

25

HPLC (procedimiento 6): $R_t = 5,08 \text{ min}$; EM (CI): $m/z = 453 [\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

Ejemplo 13A

30

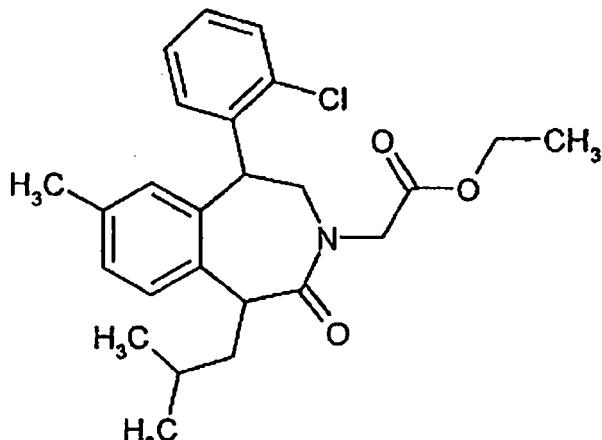
Éster etílico del ácido [5-(2-clorofenil)-1-isobutil-7-metil-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il]-acético

35

40

45

50



55 Se disuelven 660 mg del compuesto del ejemplo 11A (1,77 mmol) en 9,2 ml de THF. Se añade gota a gota a -78°C 2,66 ml de una solución 1 M de 3-*terc*-butilimino-1,1,1,5,5,5-hexaquis(dimetilamino)-3-[tris(dimetilamino)fosforaniliden]amino-1,3,5,5,5,5,1,4-trifosfazadieno en n-hexano y se agita la solución de reacción durante 45 minutos a -78°C. Se añade gota a gota 490 mg de 1-yodo-2-metilpropano (2,66 mmol) y se agita otras 3 h a -78°C. Se adicionan a la solución de reacción 25 ml de ácido clorhídrico 1 N y agua y se extrae tres veces con diclorometano. Se lavan las fases orgánicas reunidas dos veces con solución de hidrogenocarbonato de sodio saturada, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra en el evaporador rotativo. Se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,1%, gradiente 20:80 → 95:5). Se obtienen 410 mg (54% del valor teórico) del compuesto del título.

60

65 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,01$ (d, $J = 6,2$, 3H), 1,02 (d, $J = 6,4$, 3H), 1,20 (t, $J = 7,2$, 3H), 1,68-1,88 (m, 2H), 2,15-2,28 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 3,95-4,22 (m, 3H), 4,13 (c, $J = 7,2$, 2H), 4,38-4,43 (m, 1H), 5,04 (t, $J = 7,4$, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,78-6,81 (m, 1H), 6,99-7,03 (m, 1H), 7,10-7,20 (m, 3H), 7,39-7,42 (m, 1H).

CL/EM (procedimiento 2): $R_t = 3,21 \text{ min.}$; EM (ESIpos): $m/z = 428 [\text{M}+\text{H}]^+$.

ES 2 304 682 T3

Ejemplo 14A

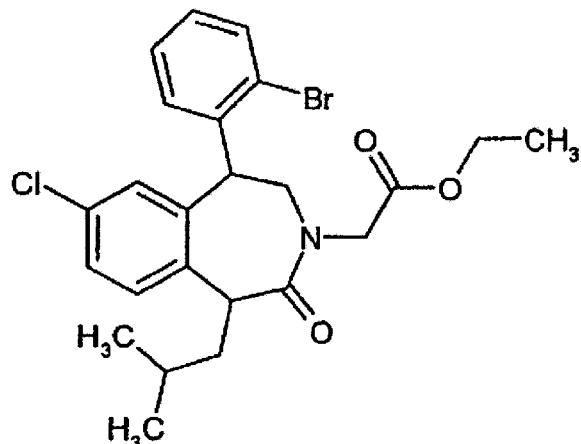
Éster etílico del ácido [5-(2-bromofenil)-7-cloro-1-isobutil-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il]-acético

5

10

15

20



Se disuelven 440 mg del compuesto del ejemplo 12A (1,01 mmol) en 5,2 ml de THF. Se añade gota a gota a -78°
 25 C 1,51 ml de una solución 1 M de 3-terc-butilimino-1,1,1,5,5,5-hexaquis(dimetilamino)-3-[tris(dimetilamino)fosforaniliden]amino-1,3,5,5,5,5-trifosfazadieno en n-hexano (1,51 mmol) y se agita la solución de reacción durante 30 minutos a -78°C. Se añade gota a gota 278 mg de 1-yodo-2-metilpropano (1,51 mmol) y se agita otras 3 h a -78°C. Se adiciona a la solución de reacción 14 ml de ácido clorhídrico 1 N y agua y se extrae tres veces con diclorometano. Se lavan las fases orgánicas reunidas dos veces con solución de hidrogenocarbonato de sodio saturada, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra en el evaporador rotativo. Se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,1%, gradiente 20:80 → 95:5). Se obtienen 200 mg (40% del valor teórico) del compuesto del título.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,01 (d, J = 6,2, 3H), 1,02 (d, J = 6,4, 3H), 1,20 (t, J = 7,2, 3H), 1,66-1,87 (m, 2H), 2,20-2,30 (m, 1H), 3,83-4,19 (m, 2H), 4,14 (c, J = 7,2, 2H), 4,23 (d, J = 17,4, 1H), 4,41-4,48 (m, 1H), 5,05 (t, J = 7,6, 1H), 6,78-6,81 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,09-7,24 (m, 4H), 7,61 (dd, J = 7,8, J = 1,4,1H).

CL/EM (procedimiento 3): R_t = 3,24 min.; EM (ESIpos): m/z = 492 [M+H]⁺.

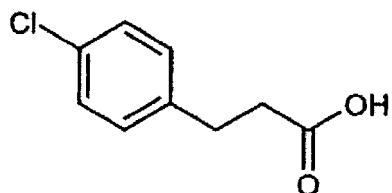
40

Ejemplo 15A

Ácido 3-(4-clorofenil)propiónico

45

50



55 Se añade gota a gota a 55,2 g de ácido fórmico (45,3 ml, 1,20 mol) con enfriamiento y agitación 48,2 g de trietilamina (67,2 ml, 0,48 mol). Se añaden a esta mezcla a temperatura ambiente 28,1 g de 4-clorobenzaldehído (0,20 mol), 28,8 g de ácido de Meldrum (0,20 mmol) y 100 ml de DMF. Se calienta la mezcla con agitación lentamente hasta 95°C y se agita otras 2 h a esta temperatura. Despues del enfriamiento se acidifica la mezcla de reacción con ácido clorhídrico 6 N hasta un valor del pH de 1 y se conserva 16 h a 5°C. Se filtra el compuesto final cristalizado y se seca a alto vacío. Se obtienen 32,4 g (88% del valor teórico) del compuesto del título.

60 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,53 (t, J = 7,6, 3H), 2,80 (d, J = 7,6, 3H), 7,24-7,27 (m, 2H), 7,32-7,34 (m, 2H), 12,14 (s a, 1H).

65

CL/EM (procedimiento 1): R_t = 1,75 min; EM (ESIneg): m/z = 183 [M-H]⁻.

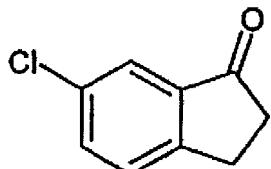
ES 2 304 682 T3

Ejemplo 16A

6-Clorindan-1-ona

5

10



15 Se suspenden 55,0 g del compuesto del ejemplo 15A (297,8 mmol) en 212,7 g de cloruro de tionilo (130 ml, 1788,5 mmol) y se calienta la mezcla durante 1 h a reflujo. Se separa por destilación el cloruro de tionilo en exceso, se recoge el residuo en diclorometano y se separa el disolvente en el evaporador rotativo. Se hace reaccionar el cloruro de ácido bruto que se genera sin más purificación. Para ello se disuelven 60,5 g del cloruro de ácido (297,9 mmol) en 100 ml de n-heptano y se adiciona en porciones un total de 47,7 g de tricloruro de aluminio (357,5 mmol). Se realiza la adición de modo que la temperatura de la mezcla no supera los 25°C. Se agita durante 4 h a temperatura ambiente y a continuación se añade la mezcla de reacción lentamente sobre 500 ml de agua helada. Se extrae la mezcla cuatro veces con éster etílico del ácido acético y se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio. Se concentra la solución hasta 200 ml de volumen residual y se conserva durante 16 h a 5°C. Se separa por filtración el compuesto final cristalizado, se lava con un poco de n-pentano y se seca a alto vacío. Se obtienen 34,1 g (69% del valor teórico) del compuesto del título.

25

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,71\text{-}2,75$ (m, 2H), 3,10-3,14 (m, 1H), 7,40-7,43 (m, 1H), 7,53-7,56 (m, 1H), 7,71-7,72 (m, 1H).

30

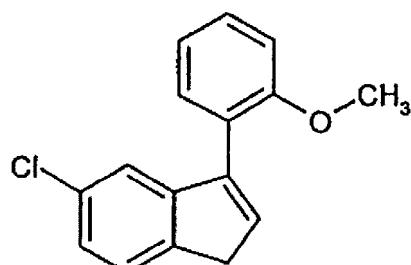
CL/EM (procedimiento 2): $R_t = 2,09$ min; EM (ESIpos): m/z = 167 [M+H] $^+$.

Ejemplo 17A

*2-(5-Cloro-1*H*-inden-3-il)fenil-metiléter*

40

45



50 Se disponen en atmósfera de argón 88 ml de una solución 1 M de bromuro de 2-metoxipienilmagnesio en THF (88,0 mmol) y se adiciona gota a gota a 0°C una solución de 12,80 g de 6-cloroindan-1-ona (73,45 mmol) del ejemplo 16A en 60 ml de THF. Se agita la mezcla de reacción durante 1,5 h a temperatura ambiente y para finalizar se adicionan 200 ml de ácido clorhídrico 1 N. Se extrae la mezcla tres veces con éster etílico del ácido acético, se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio y se separa el disolvente en el evaporador rotativo. Se disuelve el residuo en 400 ml de diclorometano, se adiciona 0,10 g de ácido 4-toluenosulfónico monohidratado (0,53 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Se lava la mezcla de reacción con solución de hidrogenocarbonato de sodio saturada y solución de cloruro de sodio saturada y se seca sobre sulfato de sodio. Se separa el disolvente en el evaporador rotativo y se purifica el residuo por cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/éster etílico del ácido acético 150:1). Se obtienen 12,02 g (61% del valor teórico) del compuesto del título.

60

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3,50$ (d, $J = 2,0$, 2H), 3,81 (s, 3H), 6,62 (t, $J = 2,0$, 1H), 6,99-7,06 (m, 2H), 7,15-7,22 (m, 2H), 7,33-7,42 (m, 3H).

CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 3,10$ min; EM (ESIpos): m/z = 257 [M+H] $^+$.

65

Ejemplo 18A

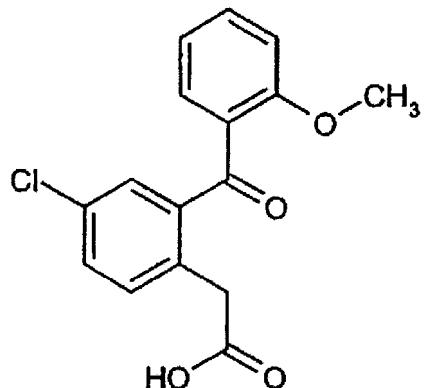
Ácido [4-cloro-2-(2-metoxibenzoil)fenil]acético

5

10

15

20



Se adicionan a 12,02 g del compuesto del ejemplo 17A (44,76 mmol) 120 ml de acetonitrilo, 120 ml de hexano y 180 ml de agua. Se incorporan 39,25 g de peryodato de sodio (183,51 mmol) así como 0,18 g de cloruro de rutenio (III) hidratado (0,81 mmol) y se agita la mezcla durante 48 h a temperatura ambiente. Para la finalización se acidifica la mezcla de reacción con una solución de ácido trifluoroacético acuosa al 5% y se extrae tres veces con cloruro de metileno. Se lavan las fases orgánicas reunidas con solución de cloruro de sodio acuosa, se secan sobre sulfato de sodio y se separa el disolvente en el evaporador rotativo. Se recoge el residuo en éster etílico del ácido acético y se conserva la solución a 5°C durante 16 h. Se separa por filtración los cristales separados y se seca a alto vacío. Se obtienen 5,12 g (38% del valor teórico) del compuesto del título.

30

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,68 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 6,96 (d, J = 8,3, 1H), 7,07 (t, J = 7,5, 1H), 7,35-7,48 (m, 3H), 7,53-7,59 (m, 2H).

35

CL/EM (procedimiento 1): R_t = 1,97 min.; EM (ESIpos): m/z = 305 [M+H]⁺.

35

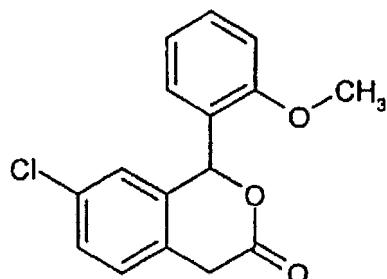
Ejemplo 19A

7-Cloro-1-(2-metoxiphenyl)-1,4-dihidro-3H-isocroman-3-ona

40

45

50



Se disuelven 898 mg del compuesto del ejemplo 18A (2,95 mmol) en 25 ml de etanol. Se añaden 167 mg de borohidruro de sodio (4,42 mmol) y se agita la mezcla de reacción durante 16 h a temperatura ambiente. Se adiciona a la solución de reacción 20 ml de ácido clorhídrico al 20%, se diluye con agua, se separa la fase orgánica en el evaporador rotativo y se extrae la fase acuosa que queda tres veces con diclorometano. Se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio y se separa el disolvente en el evaporador rotativo. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/éster etílico del ácido acético 5:1). Se obtienen 712 mg (83% del valor teórico) del compuesto del título.

55

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,80 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,73 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,98-7,05 (m, 2H), 7,17-7,32 (m, 2H), 7,38-7,43 (m, 1H).

65

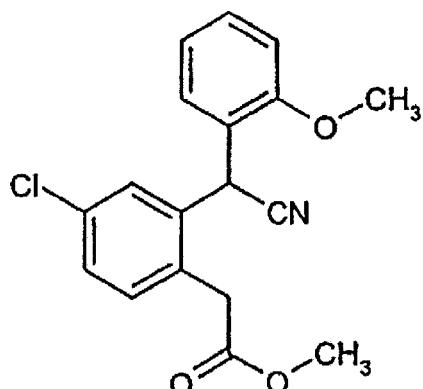
CL/EM (procedimiento 1): R_t = 2,35 min.; EM (ESIpos): m/z = 389 [M+H]⁺.

ES 2 304 682 T3

Ejemplo 20A

{4-Cloro-2-[ciano(2-metoxifenil)metil]fenil}acetato de metilo

5



10

15

20

25

Se disuelven 2,462 g del compuesto del ejemplo 19A (8,53 mmol) en 85 ml de etanol y se adicionan 1,015 g de cianuro de trimetilsililo (10,23 mmol) así como 0,108 g de yodo (0,43 mmol). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 h y luego de nuevo con 0,443 mg de cianuro de trimetilsililo (4,26 mmol) así como 0,108 g de yodo (0,43 mmol). Después de 16 h de agitación a temperatura ambiente se incorporan 10 ml de agua así como 30 ml de acetonitrilo, se agita la mezcla durante 20 minutos a 40°C y luego se concentra en el evaporador rotativo. Se disuelve el residuo en 60 ml de metanol, se adiciona gota a gota 1,947 g de cloruro de trimetilsililo (17,92 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Se separa el disolvente en el evaporador rotativo y se purifica el residuo por chromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/éster etílico de ácido acético 5:1). Se obtienen 1,20 g (43% del valor teórico) del compuesto del título.

30

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 3,54 (d, J = 16,0, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,65 (d, J = 16,0, 1H), 3,85 (s, 3H), 5,69 (s, 1H), 6,89-6,91 (m, 1H), 6,96-6,99 (m, 1H), 7,18-7,35 (m, 4H), 7,49-7,50 (m, 1H).

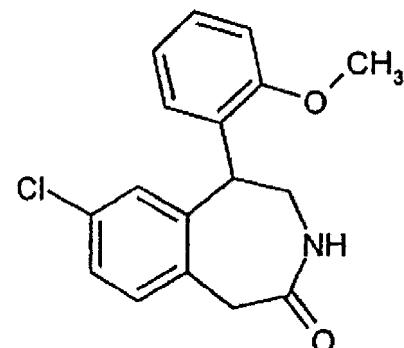
CL/EM (procedimiento 3): R_t = 2,66 min.; EM (ESIpos): m/z = 330 [M+H] $^+$.

35

Ejemplo 21A

7-Cloro-5-(2-metoxifenil)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-ona

40



45

50

55

60

Se disuelven 201 mg del compuesto del ejemplo 20A (0,61 mmol) en 30 ml de etanol, se disponen en un equipo de hidrogenación y se adiciona níquel Raney libre de agua. Se obtuvo el catalizador previamente mediante lavado múltiple de 1,0 ml de una suspensión de níquel Raney acuosa al 50% con etanol. Se hidrogena durante 2,5 h a temperatura ambiente y a presión normal. A continuación se separa el catalizador por filtración en atmósfera de argón, se lava tres veces con etanol y se concentran los filtrados reunidos. Se disuelve el residuo en 30 ml de tolueno y se calienta durante 5 h a reflamo. Se separa el disolvente en el evaporador rotativo y se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, gradiente 20:80 → 95:5). Se obtienen 55 mg (30% del valor teórico) del compuesto del título.

65

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 3,72 (t, J = 6,3,2H), 3,82 (d, J = 14,6, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,02 (d, J = 14,6,1H), 4,76 (t, J = 6,3, 1H), 5,77-5,81 (m, 1H), 6,73 (dd, J = 7,4, J = 1,1,1H), 6,84-6,91 (m, 3H), 7,10-7,11 (m, 2H), 7,21-7,25 (m, 1H).

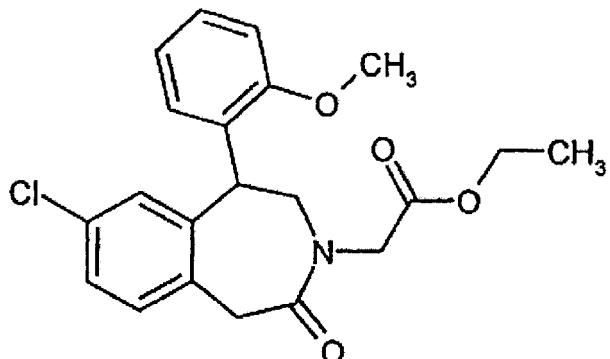
CL/EM (procedimiento 2): R_t = 2,29 min.; EM (ESI pos): m/z = 302 [M+H] $^+$.

ES 2 304 682 T3

Ejemplo 22A

[8-Cloro-1-(2-metoxifenil)-4-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]acetato de etilo

5



20 Se disuelven 254 mg del compuesto del ejemplo 21A (0,84 mmol) en 5 ml de DMF y se adicionan 549 mg de carbonato de cesio (1,68 mmol) así como 190 μ l de éster étílico del ácido bromoacético (281 mg, 1,68 mmol). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se añaden 6 ml de agua y se extrae tres veces con diclorometano. Se lavan las fases orgánicas reunidas con solución de cloruro de sodio saturada y se seca sobre sulfato de sodio. Se concentra el disolvente en el evaporador rotativo y se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, gradiente 20:80 \rightarrow 95:5). Se obtienen 254 mg (29% del valor teórico) del compuesto del título.

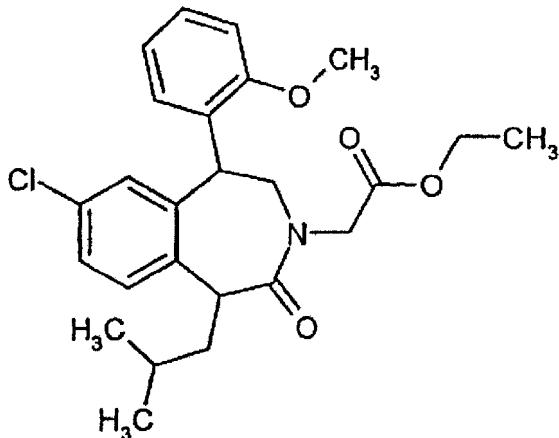
25 RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,22 (t, J = 7,2, 3H), 3,40-3,46 (m, 1H), 3,79-4,05 (m, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,83-4,86 (m, 1H), 6,71-6,73 (m, 1H), 6,84-6,91 (m, 3H), 7,11 (s, 2H), 7,22-7,24 (m, 1H).

30 CL/EM (procedimiento 2): R_t = 2,59 min.; EM (ESIpos): m/z = 388 [M+H]⁺.

Ejemplo 23A

35 [7-Cloro-1-isobutil-5-(2-metoxifenil)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]acetato de etilo

40



45

50

55 Se disuelven 134 mg del compuesto del ejemplo 22A (0,35 mmol) en 1,35 ml de THF. Se añade gota a gota a -78°C 0,52 ml de una solución 1 M de 3-terc-butilimino-1,1,1,5,5-hexaquis(dimetilamino)-3-[tris(dimetilamino)fosforaniliden]amino-1,3,3,5,5,5-trifosfazadieno (P₄-t-Bu; 328 mg, 0,52 mmol) en n-hexano y se agita la solución de reacción durante 30 minutos a -78°C. Se añade gota a gota 191 mg de 1-yodo-2-metilpropano (1,04 mmol) y se agita otras 2 h a -78°C. Se adiciona a la solución de reacción 10 ml de ácido clorhídrico 1 N y agua y se extrae tres veces con diclorometano. Se lavan las fases orgánicas reunidas con solución de hidrogenocarbonato de sodio saturada, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra en el evaporador rotativo. Se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, gradiente 20:80 \rightarrow 95:5). Se obtienen 87 mg (57% del valor teórico) del compuesto del título.

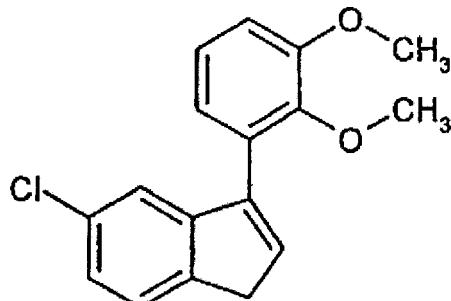
60 RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,00 (d, J = 6,8, 3H), 1,03 (d, J = 7,2, 3H), 1,19 (t, J = 7,2, 3H), 1,61-1,85 (m, 2H), 2,23-2,32 (m, 1H), 3,68-4,28 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 4,12 (q, J = 7,2, 2H), 4,52-4,59 (m, 1H), 4,82 (dd, J = 10,2, J = 6,4, 1H), 6,82-6,95 (m, 4H), 7,10-7,27 (m, 3H).

65 CL/EM (procedimiento 2): R_t = 3,10 min.; EM (ESIpos): m/z = 444 [M+H]⁺.

Ejemplo 24A

5-Cloro-3-(2,3-dimetoxifenil)-1H-indeno

5



10

15

Se disuelven en atmósfera de argón 45,9 ml de veratrol (49,78 g, 360,1 mmol) en 240 ml de THF y se adicionan gota a gota a -78°C 236,2 ml de una solución 1,6 M de n-butillitio en THF (377,7 mmol). Se calienta la mezcla de reacción hasta 0°C y se agita durante 3 h a esta temperatura. Se enfriá la mezcla hasta -60°C y se añade gota a gota 20 30,0 g del compuesto del ejemplo 16A (180,1 mmol), disuelto en 150 ml de THF. Dentro de 3 h se calienta la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, luego se acidifica con ácido clorhídrico 1 N y se extrae con diclorometano. Se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de magnesio y se separa el disolvente en el evaporador rotativo. Se purifica el residuo mediante filtración sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/éster etílico del ácido acético 5:1). Se disuelve el producto bruto [6-cloro-1-(2,3-dimetoxifenil)indan-1-ol] en 11 de diclorometano, se adiciona 75 mg 25 de ácido 4-toluenosulfónico monohidratado (0,39 mmol) y se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Se lava la solución de reacción con solución de hidrogenocarbonato de sodio saturada así como con solución de cloruro de sodio saturada, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra en el evaporador rotativo. Se purifica el residuo por cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/éster etílico del ácido acético 20:1). Se obtienen 10,5 g (20% del valor teórico) del compuesto del título.

30

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 3,51 (d, J = 1,8, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 6,66 (t, J = 1,8, 1H), 6,95-6,97 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 8,3, J = 7,5, 1H), 7,19 (dd, J = 7,9, J = 2,0, 1H), 7,34 (d, J = 1,8, 1H), 7,41 (d, J = 7,9, 1H).

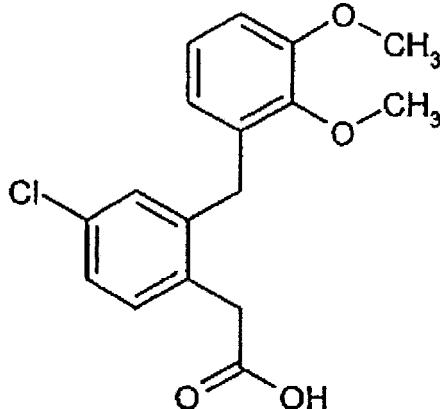
CL/EM (procedimiento 2): R_t = 3,00 min.; EM (ESIpos): m/z = 287 [M+H] $^+$.

35

Ejemplo 25A

Ácido [4-cloro-2-(2,3-dimetoxibencil)fenil]acético

40



45

50

55

Se disponen 701,6 mg de peryodato de sodio (3,28 mmol) y 3,6 mg de cloruro de rutenio (III) monohidratado (0,02 mmol) en 3 ml de agua. Se añaden 229,4 mg del compuesto del ejemplo 24A (0,80 mmol), disueltos en 2 ml de tetracloruro de carbono, se incorporan 2 ml de acetonitrilo y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 h. Para finalizar se añade la mezcla sobre 20 ml de una solución de ácido trifluoroacético acuosa al 5% 60 y se extrae tres veces con diclorometano. Se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio y se separa el disolvente en el evaporador rotativo. Se agita el residuo con 5 ml de éster etílico del ácido acético así como 2 ml de n-heptano y se conserva durante 3 h a 5°C. Se separa por filtración el producto separado, se lava con n-pentano y se seca a alto vacío. Se obtienen 119,0 mg (44% del valor teórico) del compuesto del título.

65

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 3,61 (s, 3H), 3,90 (s, 5H), 7,05 (dd, J = 6,4, J = 2,8, 1H), 7,11-7,15 (m, 2H), 7,35-7,39 (m, 2H), 7,46 (dd, J = 8,3, J = 2,1, 1H).

CL/EM (procedimiento 2): R_t = 2,19 min.; EM (ESIpos): m/z = 335 [M+H] $^+$.

ES 2 304 682 T3

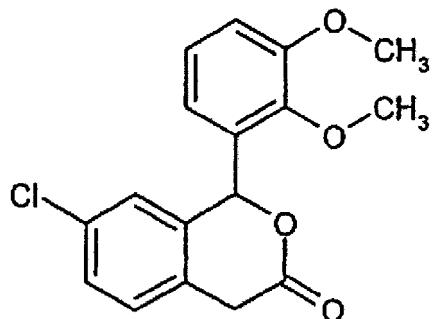
Ejemplo 26A

7-Cloro-1-(2,3-dimetoxifenil)-1,4-dihidro-3H-isocroman-3-ona

5

10

15



20 Se disuelven 1,607 g del compuesto del ejemplo 25A (4,80 mmol) en 48 ml de etanol. Se añaden 0,182 g de borohidruro de sodio (4,80 mmol) y se calienta la mezcla de reacción durante 1 h a refugio. Después del enfriamiento se incorporan 120 ml de ácido clorhídrico al 10% y se concentra la mezcla en el evaporador rotativo, hasta que queda sólo una fase acuosa. A este respecto se separa el producto. Mediante enfriamiento de la mezcla hasta temperatura ambiente se completa la precipitación. Se separa por filtración el precipitado y se seca a alto vacío. Se obtienen 1,319 g (86% del valor teórico) del compuesto del título.

25

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3,81$ (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 6,71 (s, 1H), 6,78-6,81 (m, 2H), 7,00 (dd, $J = 8,3$, $J = 1,5$, 1H), 7,11 (t, $J = 7,9$, 1H), 7,19 (d, $J = 8,1$, 1H), 7,31 (dd, $J = 8,0$, $J = 2,0$, 1H).

30

CL/EM (procedimiento 1): $R_t = 2,28$ min.; EM (ESIpos): m/z = 319 [M+H] $^+$.

Ejemplo 27A

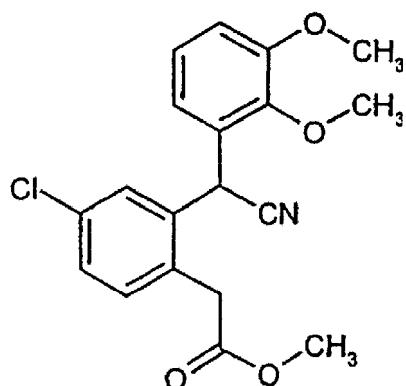
{4-Chloro-2-[ciano(2,3-dimetoxifenil)metil]fenil}acetato de metilo

35

40

45

50



55 Se disuelven en atmósfera de argón 1,478 mg del compuesto del ejemplo 26A (4,64 mmol) en 35 ml de diclorometano y se adicionan a 0°C 552 mg de cianuro de trimetilsililo (5,56 mmol) así como 59 mg de yodo (0,23 mmol). Se añade gota a gota a 0°C 46 mg de yodotrimetilsilano (0,23 mmol) y se agita la mezcla de reacción durante 16 h a temperatura ambiente. Se incorporan otros 139 mg de yodotrimetilsilano (0,69 mmol) y se agita otras 6 h a temperatura ambiente. Se adiciona a la mezcla de reacción 20 ml de metanol, se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente y luego se concentra en el evaporador rotativo. Se disuelve el residuo en 30 ml de metanol, se adiciona 151 mg de clorotrimetilsilano (1,39 mmol) y se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción en el evaporador rotativo y se purifica el residuo por cromatografía en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/éster etílico del ácido acético 3:1). Se obtienen 902 mg (54% del valor teórico) del compuesto del título.

60

65

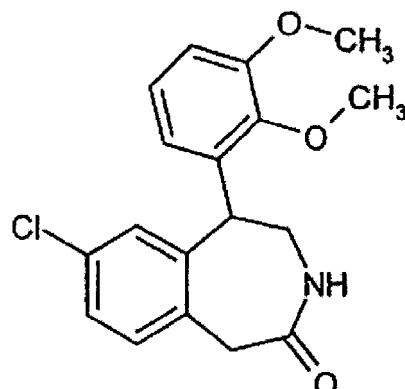
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3,56$ (d, $J = 15,8$), 3,65 (s, 3H), 3,68 (d, $J = 15,8$, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 5,76 (s, 1H), 6,87-6,89 (m, 1H), 6,92-6,94 (m, 1H), 7,07 (t, $J = 8,1$, 1H), 7,20 (d, $J = 8,3$, 1H), 7,28 (dd, $J = 8,2$, $J = 2,1$, 1H), 7,47 (d, $J = 2,2$, 1H).

CL/EM (procedimiento 2): $R_t = 2,65$ min.; EM (ESIpos): m/z = 360 [M+H] $^+$.

Ejemplo 28A

7-Cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-benzazepin-2-ona

5



10

15

20

25

Se disuelven 118 mg del compuesto del ejemplo 27A (0,33 mmol) en 2,3 ml de metanol y se adicionan 156 mg de cloruro de cobalto (II) hexahidratado. Se añaden con agitación a 0°C dentro de 10 minutos en porciones 133 mg de borohidruro de sodio (3,51 mmol). Se agita la mezcla de reacción durante 30 minutos a 0°C así como 1 h a temperatura ambiente. Para finalizar se añaden 7 ml de ácido clorhídrico 1 N y se agita la mezcla hasta que se genera una solución homogénea. Se basifica la solución con solución de amoniaco concentrada y se extrae con diclorometano. Se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio y se concentran en el evaporador rotativo. Se disuelve el residuo en 10 ml de tolueno y se calienta durante 16 h a reflamo. Se separa el disolvente en el evaporador rotativo y se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, gradiente 20:80 → 95:5). Se obtienen 42 mg (40% del valor teórico) del compuesto del título.

30

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 3,53-3,62 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,68 (d, J = 14,5, 1H), 3,85-3,94 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 4,20 (d, J = 14,5, 1H), 4,55 (dd, J = 9,3, J = 4,7, 1H), 5,82-5,86 (m, 1H), 6,50-6,53 (m, 1H), 6,85 (dd, J = 8,2, J = 1,2, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,99 (t, J = 7,9, 1H), 7,11-7,12 (m, 2H).

35

CL/EM (procedimiento 1): R_t = 2,03 min.; EM (ESIpos): m/z = 332 [M+H] $^+$.

Ejemplo 29A

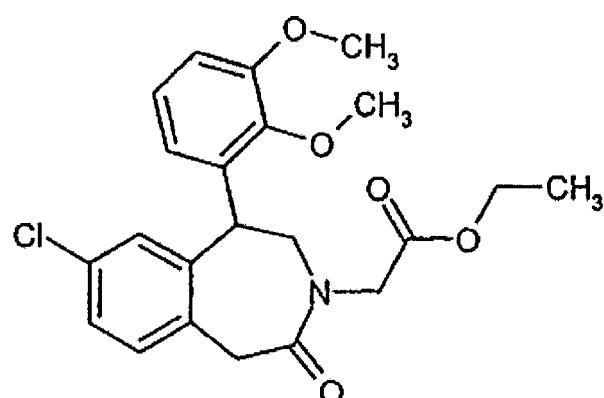
[8-Cloro-1-(2,3-dimetoxifenil)-4-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]acetato de etilo

40

45

50

55



Se disuelven 451 mg del compuesto del ejemplo 28A (1,36 mmol) en 8 ml de DMF y se adicionan 885 mg de carbonato de cesio (2,72 mmol) así como 300 μl de éster étílico del ácido bromoacético (454 mg, 2,72 mmol). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se añaden 10 ml de agua y se extrae tres veces con diclorometano. Se lavan las fases orgánicas reunidas con solución de cloruro de sodio saturada y se seca sobre sulfato de sodio. Se separa el disolvente en el evaporador rotativo y se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, gradiente 20:80 → 95:5). Se obtienen 418 mg (30% del valor teórico) del compuesto del título.

60

65

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,21 (t, J = 7,1, 3H), 3,56-3,80 (m, 6H), 3,88 (s, 3H), 4,10-4,35 (m, 5H), 4,69-4,73 (m, 1H), 6,47-6,50 (m, 1H), 6,85 (dd, J = 8,2, J = 1,4, 1H), 6,94-7,01 (m, 2H), 7,08-7,14 (m, 2H).

CL/EM (procedimiento 2): R_t = 2,56 min.; EM (ESIpos): m/z = 418 [M+H] $^+$.

ES 2 304 682 T3

Ejemplo 30A

[7-Cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-1-isobutil-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]acetato de etilo

5

10

15

20

25

30

35

40

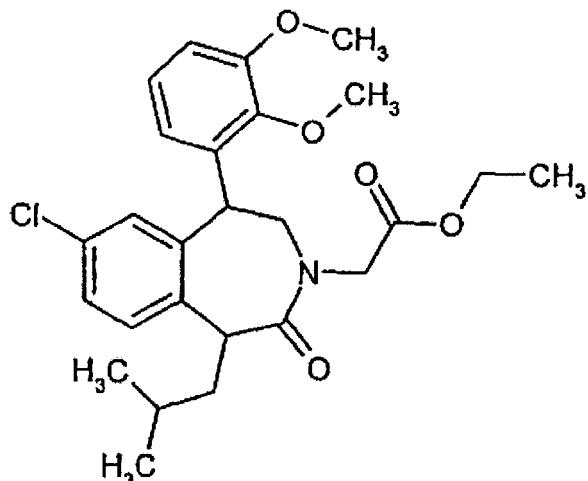
45

50

55

60

65



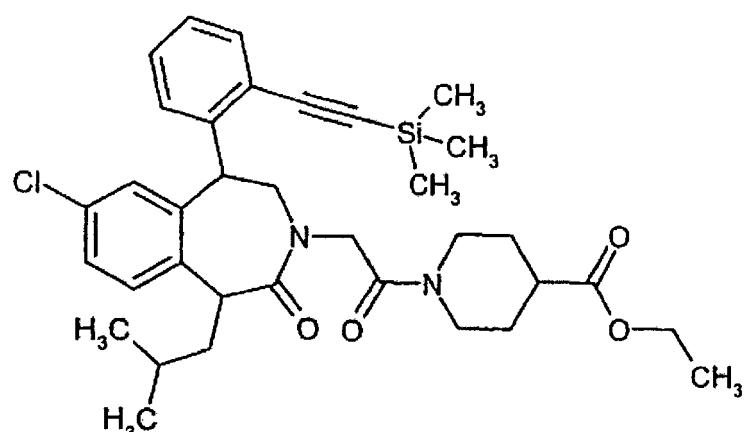
Se disuelven 94 mg del compuesto del ejemplo 29A (0,22 mmol) en 0,90 ml de THF. Se añade gota a gota a -78°C 0,34 ml de una solución 1 M de 3-terc-butilimino-1,1,1,5,5-hexaquis(dimetilamino)-3-[tris(dimetilamino)fosforaniliden]amino-1,3,3,5,5-trifosfazadieno (P_4-t -But; 213 mg, 0,34 mmol) en n-hexano y se agita la solución de reacción durante 30 minutos a -78°C. Se añade gota a gota 124 mg de 1-yodo-2-metilpropano (0,67 mmol) y se agita otras 2 h a -78°C. Se adiciona a la solución de reacción ácido clorhídrico 1 N y agua y se extrae tres veces con diclorometano. Se lavan las fases orgánicas reunidas con solución de hidrogenocarbonato de sodio saturada, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra en el evaporador rotativo. Se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, gradiente 20:80 → 95:5). Se obtienen 53 mg (50% del valor teórico) del compuesto del título.

RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,00 (d, J = 6,6, 3H), 1,04 (d, J = 6,4, 3H), 1,18 (t, J = 7,1, 3H), 1,61-1,68 (m, 1H), 1,72-1,82 (m, 1H), 2,26-2,33 (m, 1H), 3,45-4,75 (m, 8H), 3,87 (s, 3H), 4,11 (c, J = 7,1, 2H), 4,21 (d, J = 17,4, 1H), 6,60-6,65 (m, 1H), 6,86 (d, J = 8,1, 1H), 6,97-7,02 (m, 2H), 7,10-7,13 (m, 1H), 7,19 (d, J = 8,3, 1H).

CL/EM (procedimiento 3): R_t = 3,12 min.; EM (ESIpos): m/z = 474 [M+H]⁺.

Ejemplo 31A

Éster etílico del ácido 1-[(7-cloro-1-isobutil-2-oxo-5-{2-[(trimetilsilil)etinil]fenil}-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]acetil]piperidin-4-carboxílico



Se disuelven 100 mg del compuesto del ejemplo 22 (0,166 mmol) en 6 ml de DMF/trietilamina (5:1). Se incorporan 12 mg de cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II) (0,017 mmol), 9 mg de yoduro de cobre (I) (0,05 mmol) así como 183 mg de yoduro de tetra-n-butilamonio (0,497 mmol) y se agita la mezcla de reacción durante 5 minutos a temperatura ambiente. Luego se añaden 94 μ l de trimetilsililacileno (65 mg, 0,662 mmol) y se agita la mezcla durante 16 h a

ES 2 304 682 T3

85°C. Se añaden de nuevo 12 mg de cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II) (0,017 mmol), 9 mg de yoduro de cobre (I) (0,05 mmol) así como 188 μ l de trimetilsililacetileno (130 mg, 1,324 mmol) y se agita la mezcla durante otras 16 h a 85°C. Se añaden otros 282 μ l de trimetilsililacetileno (195 mg, 1,986 mmol) y se agita de nuevo la mezcla durante 16 h a 85°C. Para finalizar se adiciona a la mezcla de reacción diclorometano, se lava con ácido clorhídrico 1 N, se filtra en Celite y se concentra el filtrado en el evaporador rotativo. Se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, gradiente 20:80 → 95:5). Se obtienen 13 mg (12% del valor teórico) del compuesto del título.

5 RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,29 (s, 9H), 0,99-1,03 (m, 6H), 1,25 (t, J = 7,1, 3H), 1,56-1,93 (m, 6H), 2,21-
10 2,27 (m, 1H), 2,45-2,51 (m, 1H), 2,77-3,06 (m, 2H), 3,54-4,32 (m, 6H), 4,14 (t, J = 7,1, 2H), 4,42-4,49 (m, 1H), 5,07-
5,13 (m, 1H), 6,75 (s a, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,15-7,23 (m, 4H), 7,50-7,52 (m, 1H).

CL/EM (procedimiento 1): R_t = 3,27 min.; EM (ESIpos): m/z = 621 [M+H]⁺.

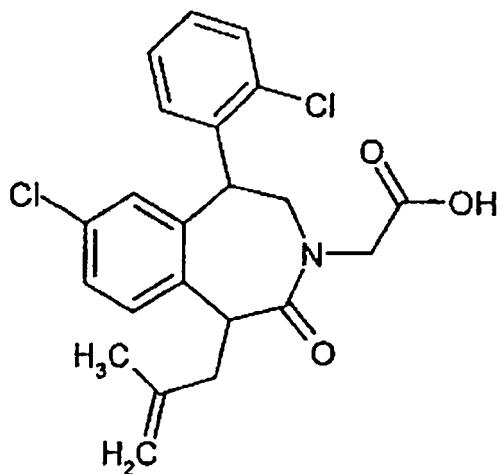
15

Ejemplos de realización

Ejemplo 1

20 Ácido [7-cloro-5-(2-clorofenil)-1-(2-metilalil)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il]-acético

25



30

35

40

45 Se disuelven 21 mg del compuesto del ejemplo 5A (0,05 mmol) en 1 ml de dioxano/agua y se adicionan 70 μ l de sosa cáustica 1 M. Se agita la mezcla de reacción 24 h a temperatura ambiente. Se añaden 5 ml de ácido clorhídrico 1 M y se extrae la mezcla tres veces con diclorometano. Se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio y se concentra en el evaporador rotativo. Se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,1%, gradiente 20:80 → 95:5). Se obtienen 11 mg (54% del valor teórico) del compuesto del título.

50

RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,69 (dd, J = 16,0 y 6,5, 1H), 2,95 (dd, J = 16,0 y 8,2, 1H), 3,78-4,06 (m, 2H), 4,09-4,29 (m, 2H), 4,64 (d, J = 7,5, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 5,07 (dd, 10,1 y 6,1, 1H), 6,79-6,85 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,14-7,27 (m, 4H), 7,41-7,46 (m, 1H).

55

CL/EM (procedimiento 3): R_t = 2,68 min.; EM (ESIpos): m/z = 418 [M+H]⁺.

60

65

Ejemplo 2

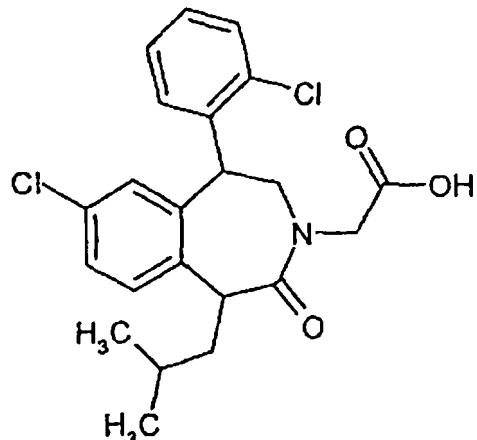
Ácido [7-cloro-5-(2-clorofenil)-1-isobutil-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il]acético

5

10

15

20



Se disuelven 62 mg del compuesto del ejemplo 6A (0,14 mmol) en 1 ml de dioxano/agua (1:1) y se adicionan 210 µl de sosa cáustica 1 M. Se agita la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se añaden 5 ml de ácido clorhídrico 1 M y se extrae la mezcla tres veces con diclorometano. Se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio y se concentran en el evaporador rotativo. Se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,1%, gradiente 20:80 → 95:5). Se obtienen 49 mg (93% del valor teórico) del compuesto del título.

25

CL/EM (procedimiento 1): $R_t = 2,65$ min.; EM (ESIpos): m/z= 420 [M+H]⁺.

Ejemplo 3

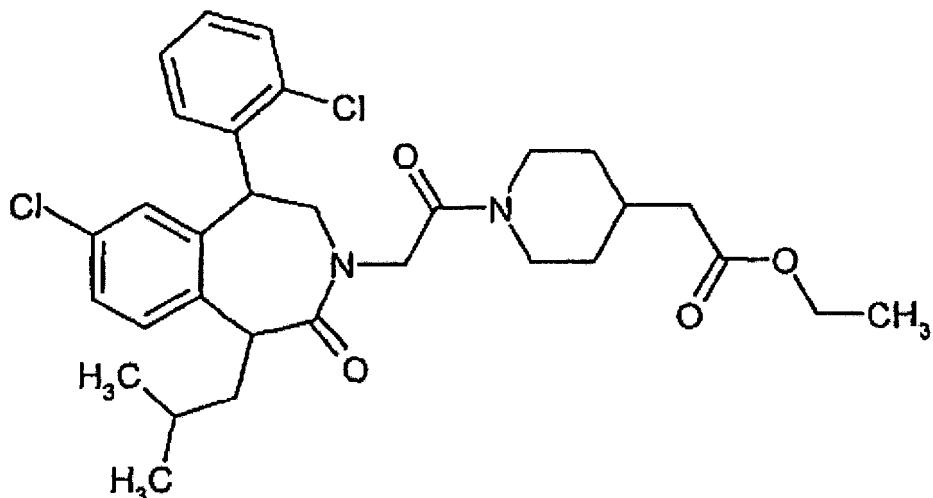
35 Éster etílico del ácido (1-[2-[7-cloro-5-(2-clorofenil)-1-isobutyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il]-piperidin-4-il]-acetilo)acético

40

45

50

55



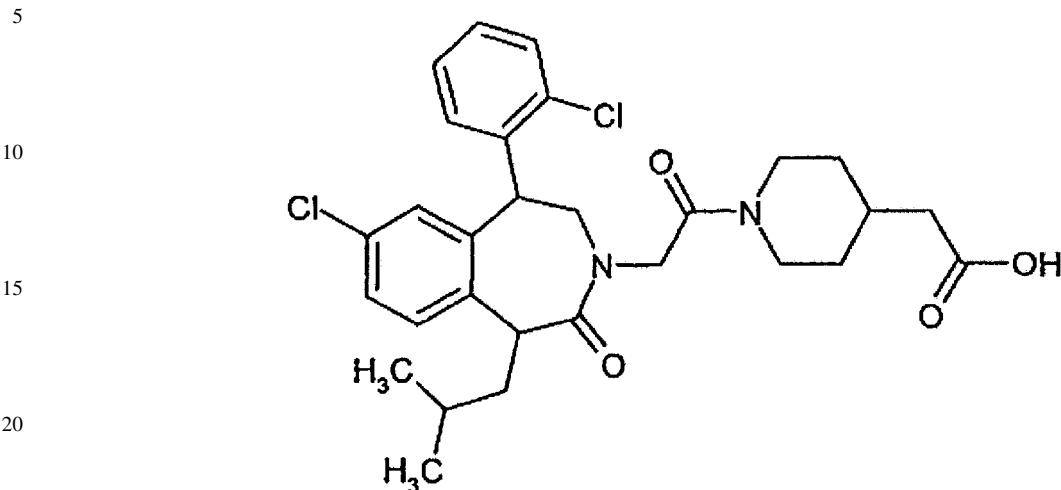
60 Se disuelven 47 mg del compuesto del ejemplo 2 (0,11 mmol) en 2 ml de diclorometano. Se incorporan 35 mg de clorhidrato de éster etílico del ácido 4-piperidilacético (0,17 mmol), 18 mg de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidratado (0,13 mmol), 26 mg de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,13 mmol) y 22 mg de N,N-diisopropiletilamina (0,17 mmol). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, luego se concentra en el evaporador rotativo y se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,1%, gradiente 20:80 → 95:5). Se obtienen 34 mg (53% del valor teórico) del compuesto del título.

65

CL/EM (procedimiento 1): $R_t = 3,04$ min.; EM (ESIpos): m/z= 573 [M+H]⁺.

Ejemplo 4

Ácido (1-{2-[7-cloro-5-(2-clorofenil)-1-isobutil-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il]-acetil}-piperidin-4-il)-acético



Se disuelven 30 mg del compuesto del ejemplo 3 (0,05 mmol) en 1 ml de dioxano/agua (1:1). Se añaden 80 μ l de sosa cáustica 1 M y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se acidifica con ácido clorhídrico 1 M hasta pH 1 y se extrae tres veces con diclorometano. Se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio y se separa el disolvente en el evaporador rotativo. Se obtienen 25 mg (100% del valor teórico) del compuesto del título.

CL/EM (procedimiento 1): $R_t = 2,76$ min.; EM (ESIpos): $m/z = 545$ [M+H]⁺.

Mediante HPLC preparativa en fase quiral se separan los enantiómeros (Daicel Chiralpak AD-H 5 μ m, columna 250 x 20 mm; eluyente: *iso*-hexano/etanol 65:35; flujo: 20 ml/min; detección: UV 220 nm):

Enantiómero 4-1:

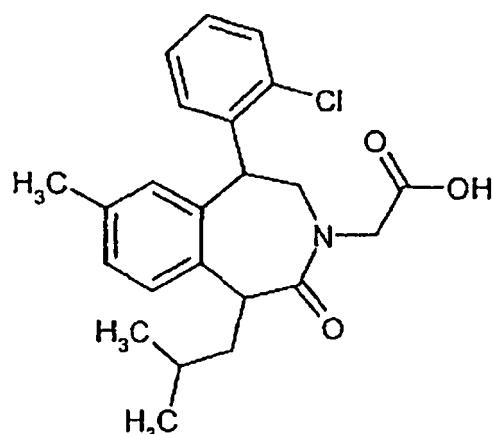
$R_t = 10,2$ minutos

Enantiómero 4-2:

$R_t = 24,0$ minutos

Ejemplo 5

Ácido [5-(2-clorofenil)-1-isobutil-7-metil-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il]acético



Se disuelven 385 mg del compuesto del ejemplo 13A (0,90 mmol) en 12 ml de dioxano/agua (1:1) y se adicionan 3 ml de sosa cáustica 1 N. Se agita la mezcla de reacción durante 3 h a temperatura ambiente. Se diluye con agua, se acidifica con ácido clorhídrico 2 N y se extrae la mezcla tres veces con diclorometano. Se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio y se concentran en el evaporador rotativo. Se obtienen 355 mg (99% del valor teórico) del compuesto del título.

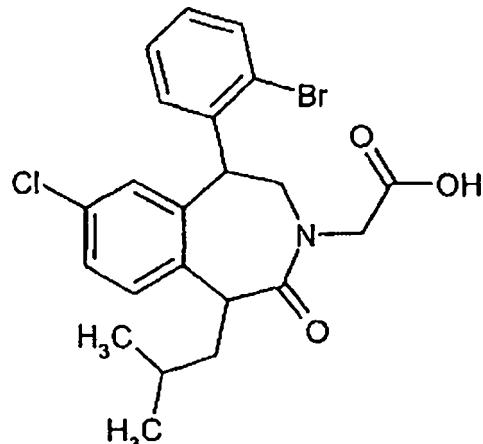
ES 2 304 682 T3

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,00$ (d, $J = 6,2$, 3H), 1,01 (d, $J = 6,1$, 3H), 1,70-1,83 (m, 2H), 2,15-2,24 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 3,96-4,14 (m, 3H), 4,34-4,41 (m, 1H), 4,98-5,01 (m, 1H), 6,71-6,77 (m, 2H), 7,01-7,04 (m, 1H), 7,11-7,21 (m, 3H), 7,40-7,43 (m, 1H).

5 HPLC (procedimiento 6): $R_t = 5,11$ min.

Ejemplo 6

10 Ácido [5-(2-bromofenil)-7-cloro-1-isobutil-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il]-acético



30

Se disuelven 185 mg del compuesto del ejemplo 14A (0,38 mmol) en 6 ml de THF/metanol (1:1) y se adiciona 1 ml de soda cáustica 1 N. Se agita la mezcla de reacción durante 16 h a temperatura ambiente. Se diluye con agua, se acidifica con ácido clorhídrico 2 N y se extrae la mezcla tres veces con diclorometano. Se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio y se concentra en el evaporador rotativo. Se obtienen 172 mg (99% del valor teórico) del compuesto del título.

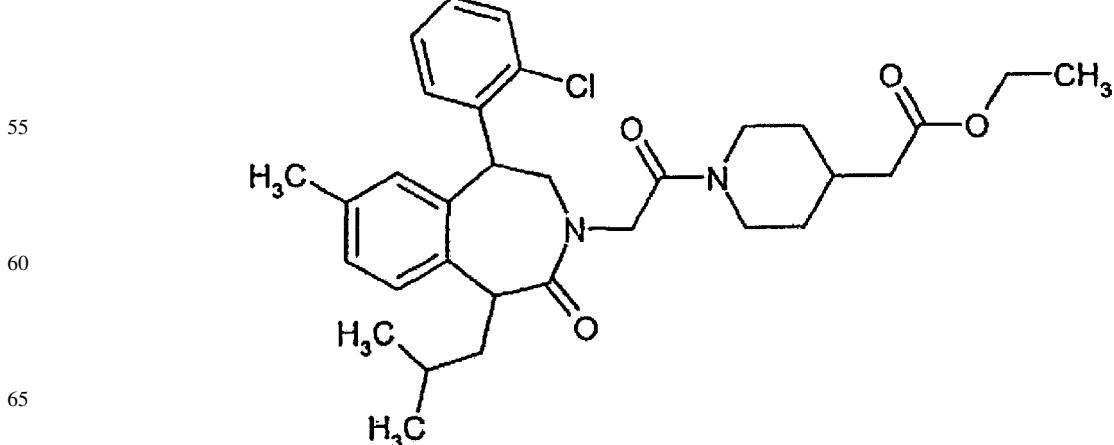
35 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,00$ (d, $J = 6,4$, 3H), 1,01 (d, $J = 6,4$, 3H), 1,67-1,82 (m, 2H), 2,19-2,26 (m, 1H), 3,95-4,09 (m, 2H), 4,18 (d, $J = 17,4$, 1H), 4,38-4,46 (m, 1H), 5,02 (t, $J = 7,1$, 1H), 6,73-6,79 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,10-7,23 (m, 4H), 7,61 (dd, $J = 7,9$, $J = 1,1$, 1H).

40 HPLC (procedimiento 6): $R_t = 5,21$ min.; EM (Cl): $m/z = 464$ [$\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 7

45 Éster etílico del ácido (1-{2-[5-(2-clorofenil)-1-isobutil-7-metil-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il]-acetil}-piperidin-4-il)-acético

50



ES 2 304 682 T3

Se disuelven 340 mg del compuesto del ejemplo 5 (0,85 mmol) en 5 ml de dimetilformamida y se adicionan 388 mg de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) (1,02 mmol) así como 177 μ l de diisopropiletilamina (132 mg, 1,02 mmol). Después de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente se incorporan 212 mg de clorhidrato de éster etílico del ácido 4-piperidilacético (1,02 mmol) y otros 353 μ l de diisopropiletilamina (264 mg, 2,04 mmol). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y luego se purifica directamente mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,1%, gradiente 20:80 \rightarrow 95:5). Se obtienen 300 mg (64% del valor teórico) del compuesto del título.

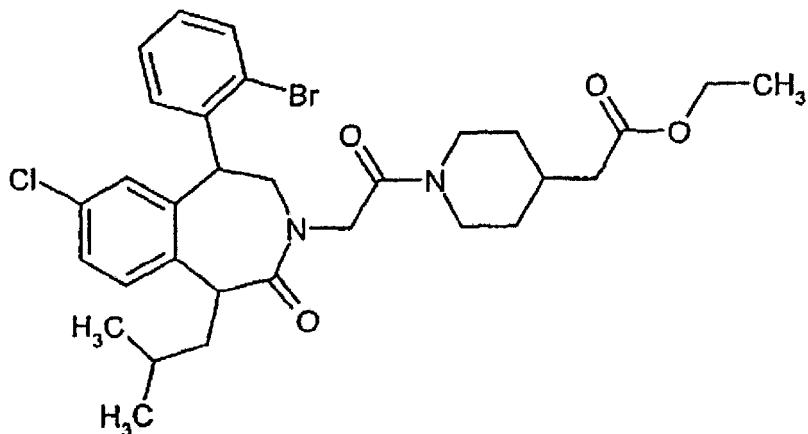
HPLC (procedimiento 6): R_t = 5,54 min.; EM (ESIpos). m/z = 553 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 8

Éster etílico del ácido (1-{2-[5-(2-bromofenil)-7-cloro-1-isobutil-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il]-acetil}-piperidin-4-il)-acético

15



20

25

30

35 Se disuelven 150 mg del compuesto del ejemplo 6 (0,32 mmol) en 2 ml de dimetilformamida y se adicionan 147 mg de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) (0,39 mmol) así como 67 μ l de diisopropiletilamina (50 mg, 0,39 mmol). Se incorporan después de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente 80 mg de clorhidrato de éster etílico de ácido 4-piperidilacético (0,39 mmol) y otros 135 μ l de diisopropiletilamina (100 mg, 0,77 mmol). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y luego se purifica directamente mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,1%, gradiente 20:80 \rightarrow 95:5). Se obtienen 130 mg (65% del valor teórico) del compuesto del título.

40

CL/EM (procedimiento 3): R_t = 3,24 min.; EM (ESIpos): m/z = 618 [M+H]⁺.

45

Ejemplo 9

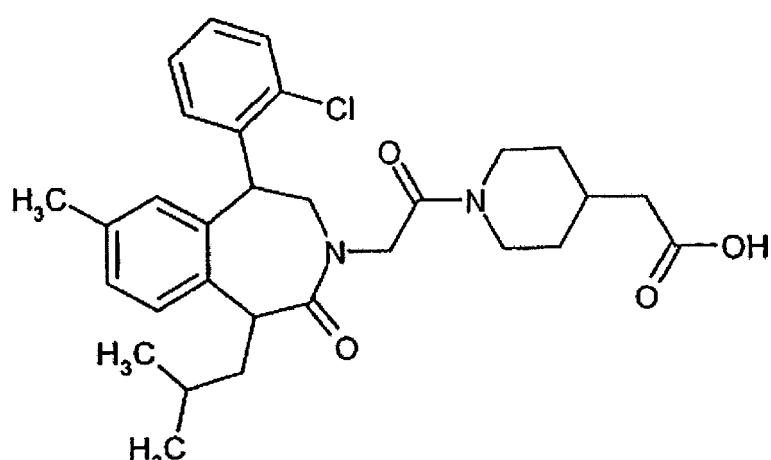
Ácido (1-{2-[5-(2-clorofenil)-1-isobutil-7-metil-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il]-acetil}-piperidin-4-il)-acético

50

55

60

65



ES 2 304 682 T3

Se disuelven 300 mg del compuesto del ejemplo 7 (0,54 mmol) en 6 ml de metanol. Se añaden 1,5 ml de sosa cáustica 2 N y se agita la mezcla de reacción durante 3 h a temperatura ambiente. Se diluye con agua, se acidifica con ácido clorhídrico 1 N hasta pH 1 y se extrae tres veces con diclorometano. Se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio y se separa el disolvente en el evaporador rotativo. Se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,1%, gradiente 20:80 → 95:5). Se obtienen 200 mg (70% del valor teórico) del compuesto del título.

HPLC (procedimiento 6): $R_t = 5,03$ min.; EM (ESIpos): m/z = 525 [M+H]⁺.

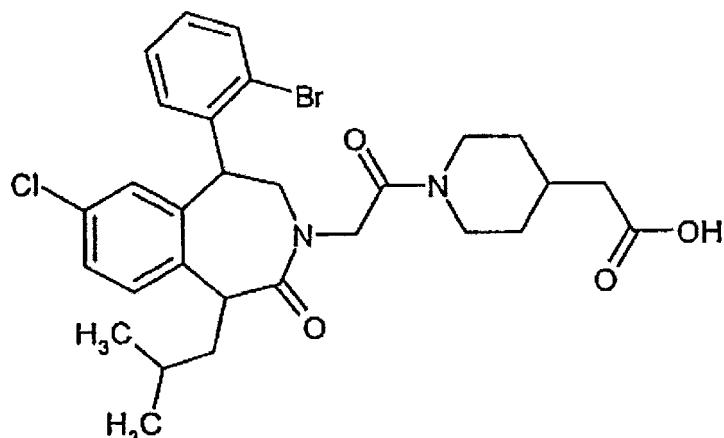
10

Ejemplo 10

Ácido (1-{2-[5-(2-bromofenil)-7-cloro-1-isobutil-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il]-acetil}-piperidin-4-il)-acético

15

20



25

30

35

40

Se disuelven 110 mg del compuesto del ejemplo 8 (0,18 mmol) en 6 ml de dioxano/metanol (1:1). Se añaden 1,0 ml de sosa cáustica 1 N y se agita la mezcla de reacción durante 3 h a temperatura ambiente. Se diluye con agua, se acidifica con ácido clorhídrico 2 N y se extrae tres veces con diclorometano. Se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio y se separa el disolvente en el evaporador rotativo. Se obtienen 105 mg (100% del valor teórico) del compuesto del título.

HPLC (procedimiento 6): $R_t = 5,17$ min.

Ejemplo 11

45

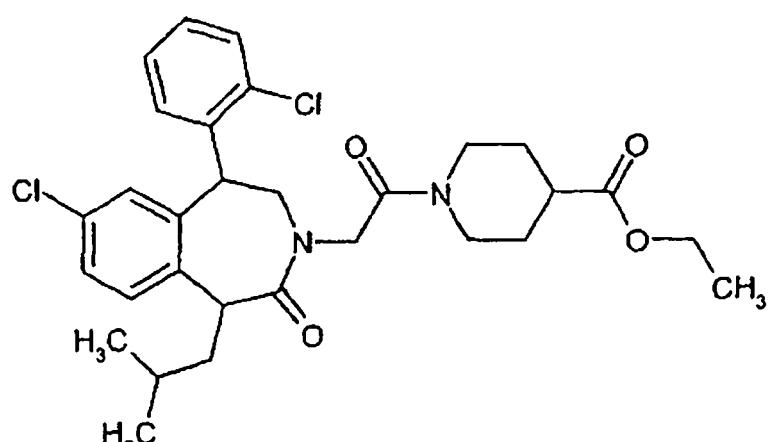
Éster etílico del ácido (1-{2-[5-(2-clorofenil)-7-cloro-1-isobutil-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il]-acetil}-piperidin-4-il)-carboxílico

50

55

60

65



ES 2 304 682 T3

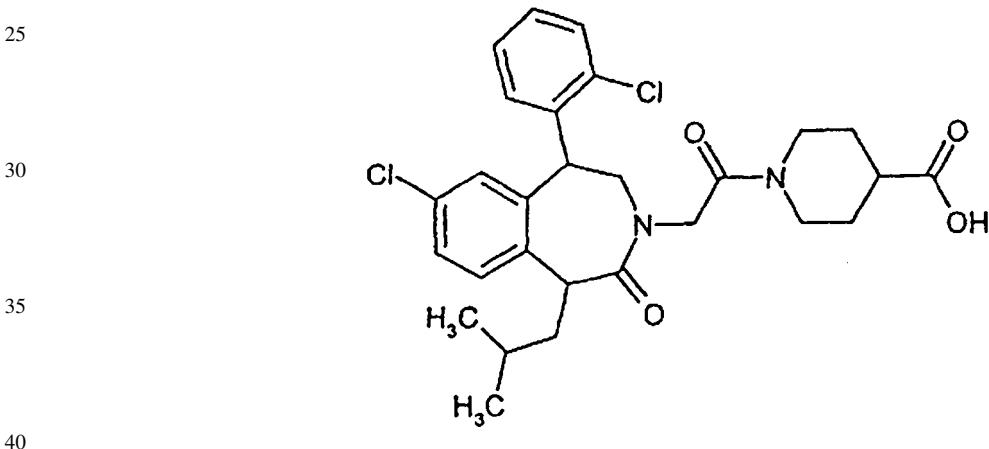
Se disuelven 45 mg del compuesto del ejemplo 2 (0,11 mmol) y 18 mg de éster etílico de ácido piperidin-4-carboxílico (0,11 mmol) en 2 ml de dimetilformamida y se adicionan 21 mg de éster dietílico de ácido cianofosfónico (0,12 mmol) así como 22 μ l de trietilamina (16 mg, 0,16 mmol). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, luego se adiciona éster etílico de ácido acético y se lava con solución de hidrogenosulfato de potasio al 5%, solución de hidrogenocarbonato de sodio saturada así como solución de cloruro de sodio saturada. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se separa el disolvente en el evaporador rotativo y se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,1%, gradiente 20:80 → 95:5). Se obtienen 22 mg (36% del valor teórico) del compuesto del título.

10 RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,99 (d, J = 6,2, 3H), 1,02 (d, J = 6,4, 3H), 1,25 (t, J = 7,1, 3H), 1,46-1,91 (m, 6H), 2,20-2,27 (m, 1H), 2,41-2,51 (m, 1H), 2,79-3,06 (m, 2H), 3,56-3,68 (m, 1H), 3,87-4,01 (m, 1H), 4,06-4,17 (m, 1H), 4,14 (t, J = 7,1, 3H), 4,22-4,36 (m, 2H), 4,46-4,54 (m, 1H), 4,99-5,05 (m, 1H), 6,83-6,87 (m, 1H), 6,91-6,92 (m, 1H), 7,14-7,22 (m, 4H), 7,40-7,42 (m, 1H).

15 CL/EM (procedimiento 3): R_t = 3,15 min.; EM (ESIpos): m/z = 559 [M+H]⁺.

Ejemplo 12

20 *Ácido (1-{2-[5-(2-clorofenil)-7-cloro-1-isobutil-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il]-acetil}-piperidin-4-il)-carboxílico*



45 Se disuelven 18 mg del compuesto del ejemplo 11 (0,11 mmol) en dioxano/agua (2:1), se adicionan 50 μ l de soda cáustica 1 N y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se acidifica la solución de reacción con ácido clorhídrico 1 N (pH 2) y se agita durante 20 minutos, formándose el producto como precipitado. Se separa el precipitado por filtración y se seca a alto vacío. Se obtienen 11,7 mg (65% del valor teórico) del compuesto del título.

50 RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,99 (d, J = 6,1, 3H), 1,02 (d, J = 6,4, 3H), 1,54-1,97 (m, 6H), 2,20-2,27 (m, 1H), 2,48-2,56 (m, 1H), 2,80-2,89 (m, 1H), 2,93-3,05 (m, 1H), 3,58-3,70 (m, 1H), 3,85-4,53 (m, 6H), 5,00-5,05 (m, 1H), 6,82-6,89 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,15-7,22 (m, 4H), 7,39-7,42 (m, 1H).

CL/EM (procedimiento 2): R_t = 2,70 min.; EM (ESIpos): m/z = 531 [M+H]⁺.

55

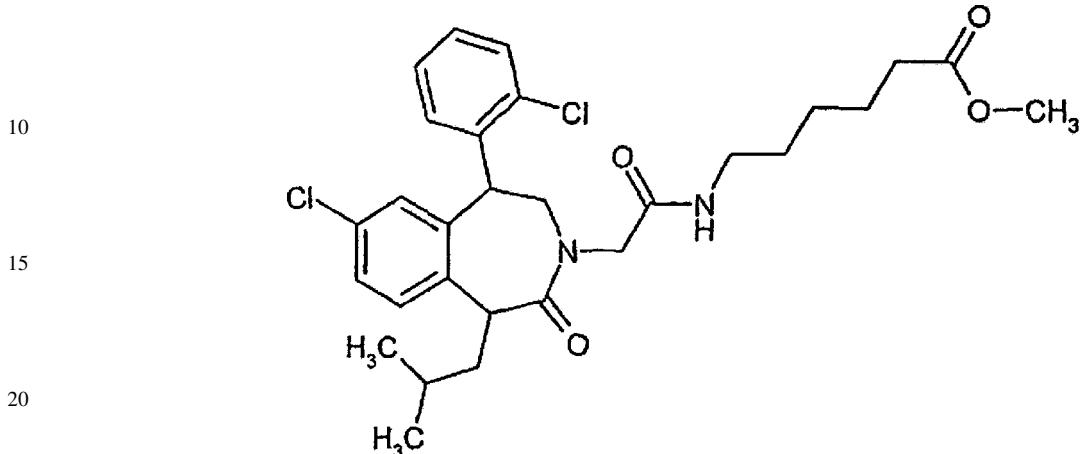
60

65

Ejemplo 13

Éster metílico del ácido 4-{2-[7-cloro-5-(2-clorofenil)-1-isobutil-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il]-acetilamino}-hexanoico

5



Se disuelven 45 mg del compuesto del ejemplo 2 (0,11 mmol) y 20 mg de clorhidrato de éster metílico de ácido 6-
25 amminohexanoico (0,11 mmol) en 2 ml de dimetilformamida y se adicionan 21 mg de éster dietílico del ácido cianofos-
fónico (0,12 mmol) así como 40 μ l de trietilamina (27 mg, 0,27 mmol). Se agita la mezcla de reacción a temperatura
ambiente durante la noche, luego se adiciona éster etílico del ácido acético y solución de hidrogenosulfato de potasio al 5%,
30 solución de hidrogenocarbonato de sodio saturada así como solución de cloruro de sodio saturada. Se seca la
fase orgánica sobre sulfato de sodio, se separa el disolvente en el evaporador rotativo y se purifica el residuo mediante
HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,1%, gradiente 20:80 → 95:5). Se obtienen 36
mg (62% del valor teórico) del compuesto del título.

35 RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,00 (d, J = 6,2, 3H), 1,03 (d, J = 6,2, 3H), 1,15-1,36 (m, 5H), 1,50-1,62 (m, 2H),
1,69-1,79 (m, 2H), 2,17-2,27 (m, 1H), 2,26 (t, J = 7,6, 2H), 3,01-3,20 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,89-3,99 (m, 1H), 4,14-
4,23 (m, 1H), 4,22 (d, J = 15,1, 1H), 4,46-4,51 (m, 1H), 5,01 (dd, J = 10,2, J = 6,4, 1H), 5,92-5,98 (m, 1H), 6,81-6,85
(m, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,14-7,24 (m, 4H), 7,42 (dd, J = 7,6, J = 1,9, 1H).

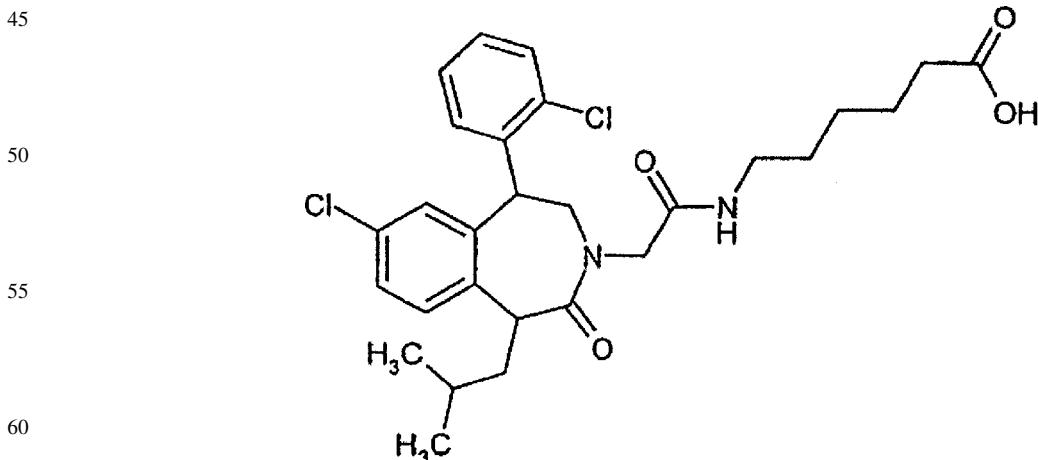
CL/EM (procedimiento 3): R_t = 3,04 min.; EM (ESIpos): m/z = 547 [M+H]⁺.

40

Ejemplo 14

Ácido 4-{2-[7-cloro-5-(2-clorofenil)-1-isobutil-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il]-acetilamino}-hexanoico

45



Se disuelven 32 mg del compuesto del ejemplo 13 (0,06 mmol) en dioxano/agua (2:1), se adicionan 90 μ l de
65 sosa cáustica 1 N y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se acidifica la solución de reacción con ácido
clorhídrico 1 N (pH 2) y se extrae tres veces con diclorometano. Se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato
de sodio y se separa el disolvente en el evaporador rotativo. Se obtienen 27 mg (88% del valor teórico) del compuesto
del título.

ES 2 304 682 T3

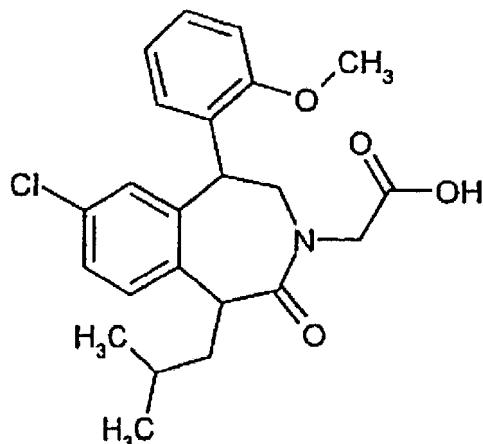
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,00$ (d, $J = 6,1$, 3H), 1,02 (d, $J = 6,1$, 3H), 1,18-1,38 (m, 5H), 1,58 (sept, $J = 7,3$, 2H), 1,68-1,78 (m, 2H), 2,20-2,24 (m, 1H), 2,23 (t, $J = 7,3$, 2H), 3,04-3,20 (m, 2H), 3,91-4,02 (m, 1H), 4,15-4,24 (m, 1H), 4,24 (d, $J = 14,9$, 1H), 4,47-4,53 (m, 1H), 4,99-5,04 (m, 1H), 6,01-6,05 (m, 1H), 6,81-6,86 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,16-7,23 (m, 4H), 7,42 (dd, $J = 7,6$, $J = 1,5$, 1H).

5

CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 2,68$ min.; EM (ESIpos): m/z = 533 [M+H] $^+$.

Ejemplo 15

10 *Ácido [7-cloro-1-isobutil-5-(2-metoxifenil)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidrobenzo-3H-3-benzazepin-3-il]-acético*



15

20

25

30

Se disuelven 85 mg del compuesto del ejemplo 23A (0,19 mmol) en 3,5 ml de dioxano/agua (1:1) y se adicionan 0,29 ml de soda cáustica 1 N (0,29 mmol). Se agita la mezcla de reacción durante 3 h a temperatura ambiente. Se acidifica con 5 ml de ácido clorhídrico 1 N y se extrae la mezcla tres veces con diclorometano. Se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio y se concentran en el evaporador rotativo. Se obtienen 80 mg (100% del valor teórico) del compuesto del título.

35

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0,99$ -1,02 (m, 6H), 1,64-1,80 (m, 2H), 2,20-2,27 (m, 1H), 3,81-3,89 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,08-4,23 (m, 3H), 4,48-4,53 (m, 1H), 4,80 (dd, $J = 9,5$, $J = 6,2$, 1H), 6,75-6,79 (m, 1H), 6,86-9,94 (m, 3H), 7,12-7,17 (m, 2H), 7,23-7,27 (m, 1H).

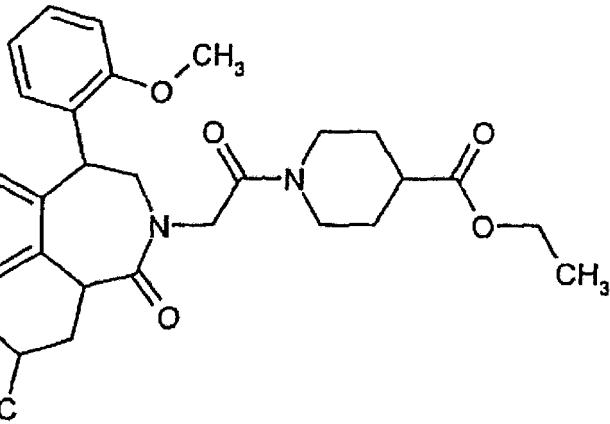
40

CL/EM (procedimiento 1): $R_t = 2,49$ min.; EM (ESIpos): m/z = 416 [M+H] $^+$.

Ejemplo 16

45

1-[{[7-Cloro-1-isobutil-5-(2-metoxifenil)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]acetil}piperidin-4-carboxila-to de etilo



50

55

60

65

ES 2 304 682 T3

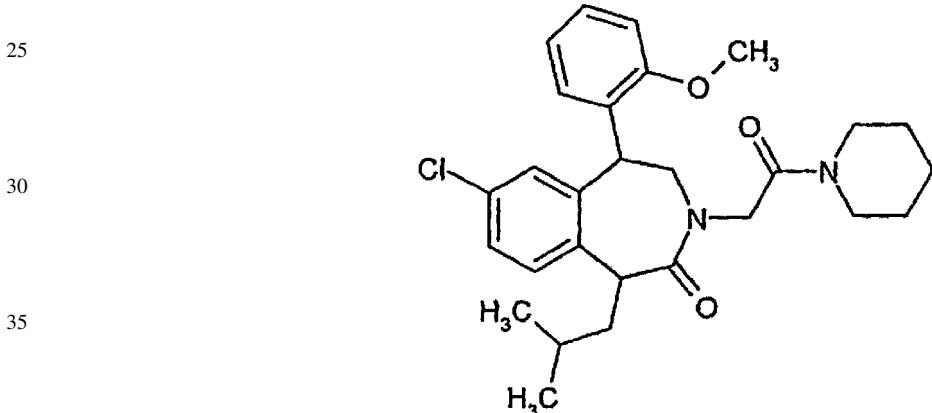
Se disuelven 53 mg del compuesto del ejemplo 15 (0,13 mmol) así como 21 mg de éster etílico de ácido piperidin-4-carboxílico (0,13 mmol) en 1,9 ml de dimetilformamida y se adicionan 25 mg de éster dietílico del ácido cianofosfónico (0,14 mmol) así como 30 μ l de trietilamina (19 mg, 0,19 mmol). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, se adiciona éster etílico del ácido acético y se lava con solución de hidrogenosulfato de potasio al 5%, solución de hidrogenocarbonato de sodio saturada así como solución de cloruro de sodio saturada. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se separa el disolvente en el evaporador rotativo y se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, gradiente 20:80 \rightarrow 95:5). Se obtienen 52 mg (74% del valor teórico) del compuesto del título.

10 RMN 1 H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,95-0,99 (m, 6H), 1,17 (t, J = 7,3, 3H), 1,29-1,67 (m, 4H), 1,77-1,81 (m, 2H), 2,10-2,17 (m, 1H), 2,54-2,59 (m, 1H), 2,67-2,75 (m, 1H), 2,99-3,06 (m, 1H), 3,41-3,47 (m, 1H), 3,65-3,71 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 4,02-4,39 (m, 4H), 4,06 (t, J = 7,3, 2H), 4,69-4,77 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,93 (t, J = 7,4, 1H), 7,01 (d, J = 8,2, 1H), 7,11-7,19 (m, 3H), 7,25-7,29 (m, 1H).

15 CL/EM (procedimiento 3): R_t = 3,04 min.; EM (ESIpos): m/z = 555 [M+H]⁺.

Ejemplo 17

20 7-Cloro-1-isobutil-5-(2-metoxifenil)-2-oxo-2-piperidin-1-ilmetil)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzazepin-2-ona



45 Se disuelven 25 mg del compuesto del ejemplo 15 (0,06 mmol) y 6 mg de piperidina (0,06 mmol) en 1,0 ml de dimetilformamida y se adicionan 12 mg de éster dietílico del ácido cianofosfónico (0,07 mmol) así como 13 μ l de trietilamina (9 mg, 0,09 mmol). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, luego se adiciona éster etílico del ácido acético y se lava con solución de hidrogenosulfato de potasio al 5%, solución de hidrogenocarbonato de sodio saturada así como solución de cloruro de sodio saturada. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se separa el disolvente en el evaporador rotativo y se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, gradiente 20:80 \rightarrow 95:5). Se obtienen 16 mg (54% del valor teórico) del compuesto del título.

50 RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,99 (d, J = 6,4, 3H), 1,03 (d, J = 6,5, 3H), 1,41-1,62 (m, 6H), 1,63-1,80 (m, 2H), 2,24-2,31 (m, 1H), 3,20-3,25 (m, 2H), 3,45-3,52 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,79-4,34 (m, 4H), 4,64 (sa, 1H), 4,76 (dd, J = 10,6, J = 7,0, 1H), 6,86-6,95 (m, 4H), 7,10-7,25 (m, 3H).

55 CL/EM (procedimiento 2): R_t = 3,04 min.; EM (ESIpos): m/z = 483 [M+H]⁺.

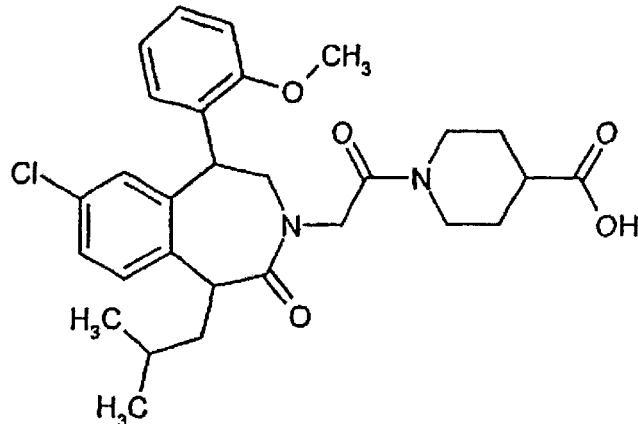
60

65

Ejemplo 18

Ácido 1{[7-cloro-1-isobutil-5-(2-metoxifenil)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]-acetil}piperidin-4-carboxílico

5



10

15

20

Se disuelven 46 mg del compuesto del ejemplo 16 (0,08 mmol) en 2,5 ml de dioxano/agua (2:1), se adicionan 120 μ l de soda cáustica 1 N y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se acidifica la mezcla de reacción con ácido clorhídrico 1 N (pH 2) y se extrae tres veces con diclorometano. Se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio, se concentra en el evaporador rotativo y se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,1%, gradiente 20:80 \rightarrow 95:5). Se obtienen 30 mg (69% del valor teórico) del compuesto del título.

25

30

RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,99 (d, J = 6,4, 3H), 1,02 (d, J = 6,4, 3H), 1,51-1,83 (m, 5H), 1,89-1,96 (m, 1H), 2,23-2,30 (m, 1H), 2,47-2,52 (m, 1H), 2,79-3,03 (m, 2H), 3,62-4,43 (m, 6H), 3,78 (s, 3H), 4,60-4,64 (m, 1H), 4,73-4,77 (m, 1H), 6,86-6,95 (m, 4H), 7,09-7,25 (m, 3H).

CL/EM (procedimiento 2): R_t = 2,61 min.; EM (ESIpos): m/z = 527 [M+H]⁺.

35

Ejemplo 19

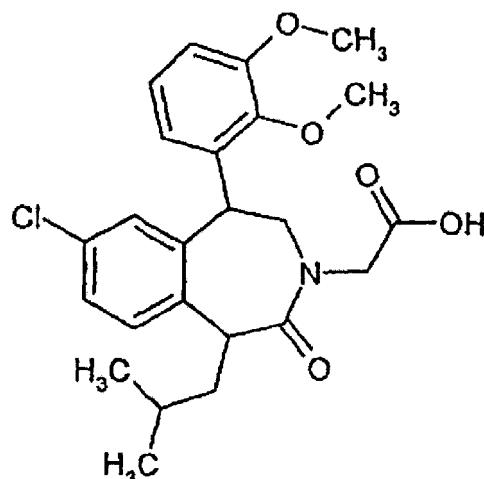
Ácido [7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-1-isobutil-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]-acético

40

45

50

55



60

Se disuelven 73 mg del compuesto del ejemplo 30A (0,15 mmol) en 3,5 ml de dioxano/agua (1:1) y se adicionan 0,23 ml de soda cáustica 1 N (0,23 mmol). Se agita la mezcla de reacción durante 3 h a temperatura ambiente. Se acidifica con 5 ml de ácido clorhídrico 1 N y se extrae la mezcla tres veces con diclorometano. Se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio y se concentran en el evaporador rotativo. Se obtienen 69 mg (100% del valor teórico) del compuesto del título.

65

RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,96 (d, J = 6,2, 3H), 0,98 (d, J = 6,2, 3H), 1,54-1,68 (m, 2H), 2,08-2,16 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,42-3,56 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,01-4,14 (m, 2H), 4,33-4,42 (m, 1H), 4,69 (dd, J = 12,0, J = 7,1, 1H), 4,74-4,79 (m, 1H), 6,81-6,84 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,98-7,09 (m, 2H), 7,20-7,23 (m, 2H), 12,55 (sa, 1H).

CL/EM (procedimiento 2): R_t = 2,67 min.; EM (ESIpos): m/z = 446 [M+H]⁺.

Ejemplo 20

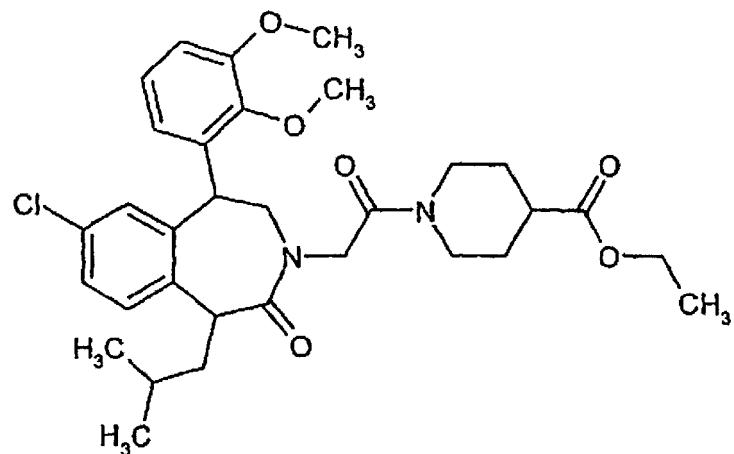
1-{{[7-Cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-1-isobutil-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]-acetil}piperidin-4-carboxilato de etilo}

5

10

15

20



Se disuelven 69 mg del compuesto del ejemplo 19 (0,15 mmol) y 26 mg de éster etílico del ácido piperidin-4-carboxílico (0,16 mmol) en 2,5 ml de dimetilformamida y se adicionan 30 mg de éster dietílico del ácido cianofosfónico (0,17 mmol) así como 32 μ l de trietilamina (23 mg, 0,23 mmol). Se agita la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente, luego se adiciona éster etílico del ácido acético y se lava con solución de hidrogenosulfato de potasio al 5%, solución de hidrogenocarbonato de sodio saturada así como solución de cloruro de sodio saturada. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se separa el disolvente en el evaporador rotativo y se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua, gradiente 20:80 \rightarrow 95:5). Se obtienen 62 mg (68% del valor teórico) del compuesto del título.

RMN 1 H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,00 (d, J = 6,2, 3H), 1,04 (d, J = 6,2, 3H), 1,24 (t, J = 7,1, 3H), 1,29-1,94 (m, 6H), 2,23-2,35 (m, 1H), 2,39-2,49 (m, 1H), 2,76-3,07 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,53-4,55 (m, 6H), 3,86 (m, 3H), 4,13 (c, J = 7,1, 2H), 4,57-4,66 (m, 1H), 4,73-4,83 (m, 1H), 6,67-6,71 (m, 1H), 6,84-6,87 (m, 1H), 6,96-7,20 (m, 4H).

35

CL/EM (procedimiento3): R_t = 3,04 min.; EM (ESIpos): m/z = 585 [M+M]⁺.

40 Ejemplo 21

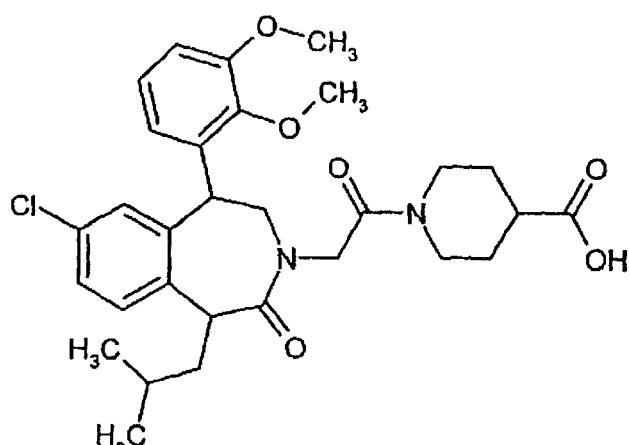
Ácido 1-{{[7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-1-isobutil-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]-acetil}piperidin-4-carboxílico}

45

50

55

60



Se disuelven 64 mg del compuesto del ejemplo 20 (0,11 mmol) en 3,3 ml de dioxano/agua (2:1), se adicionan 165 μ l de soda cáustica 1 N y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se acidifica la solución de reacción con ácido clorhídrico 1 N (pH 2) y se extrae tres veces con diclorometano. Se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio, se concentran en el evaporador rotativo y se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,1%, gradiente 20:80 \rightarrow 95:5). Se obtienen 61 mg (100% del valor teórico) del compuesto del título.

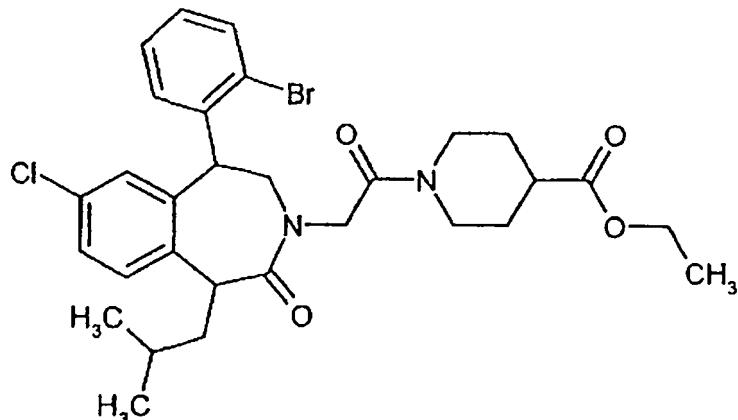
ES 2 304 682 T3

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,00$ (d, $J = 6,5$, 3H), 1,04 (d, $J = 6,4$, 3H), 1,48-1,97 (m, 6H), 2,26-2,32 (m, 1H), 2,46-2,52 (m, 1H), 2,77-3,04 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,54-4,63 (m, 7H), 3,86 (s, 3H), 4,76-4,81 (m, 1H), 6,67-7,20 (m, 6H).

5 CL/EM (procedimiento 2): $R_t = 2,61$ min.; EM (ESIpos): m/z = 557 [M+H] $^+$.

Ejemplo 22

10 *1-{{[5-(2-Bromofenil)-7-cloro-1-isobutil-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]-acetil}piperidin-4-carboxilato de etilo}*



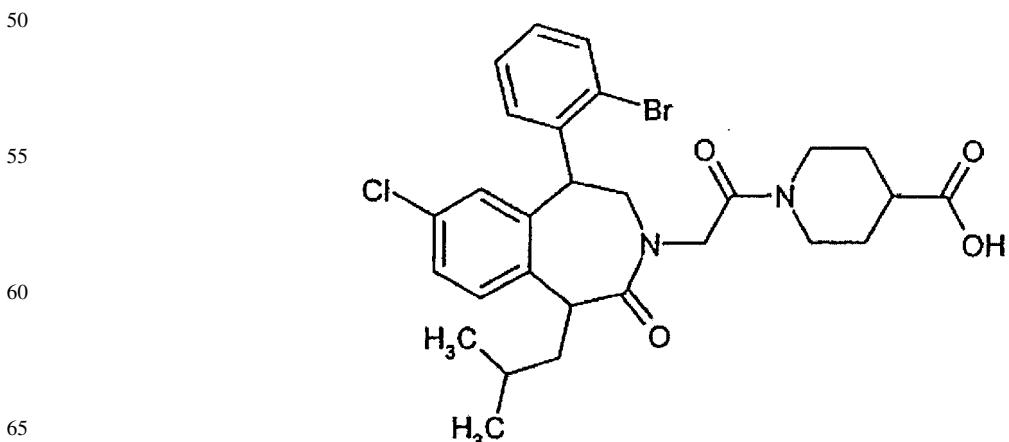
30 Se disuelven 190 mg del compuesto del ejemplo 6 (0,39 mmol) y 65 mg de éster etílico de ácido piperidin-4-carboxílico (0,41 mmol) en 5,0 ml de dimetilformamida y se adicionan 75 mg de éster dietílico de ácido cianofosfónico (0,43 mmol) así como 81 μl de trietilamina (59 mg, 0,58 mmol). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2,5 h, luego se adiciona éster etílico del ácido acético y se lava con solución de hidrogenosulfato de potasio al 5%, solución de hidrogenocarbonato de sodio saturada así como solución de cloruro de sodio saturada. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se separa el disolvente en el evaporador rotativo y se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua; gradiente 20:80 \rightarrow 95:5). Se obtienen 204 mg (87% del valor teórico) del compuesto del título.

40 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,00$ (d, $J = 6,2$, 3H), 1,03 (d, $J = 6,2$, 3H), 1,25 (t, $J = 7,1$, 3H), 1,46-1,93 (m, 6H), 2,20-2,28 (m, 1H), 2,44-2,51 (m, 1H), 2,80-3,07 (m, 2H), 3,55-4,33 (m, 6H), 4,14 (t, $J = 7,1$, 2H), 4,47-4,54 (m, 1H), 4,99-5,05 (m, 1H), 6,82-6,86 (m, 1H), 6,92 (s a, 1H), 7,09-7,24 (m, 4H), 7,59-7,61 (m, 1H).

CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 3,16$ min.; EM (ESIpos): m/z = 603 [M+H] $^+$.

Ejemplo 23

Ácido 1-{{[5-(2-bromofenil)-7-cloro-1-isobutil-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]-acetil}piperidin-4-carboxílico}



ES 2 304 682 T3

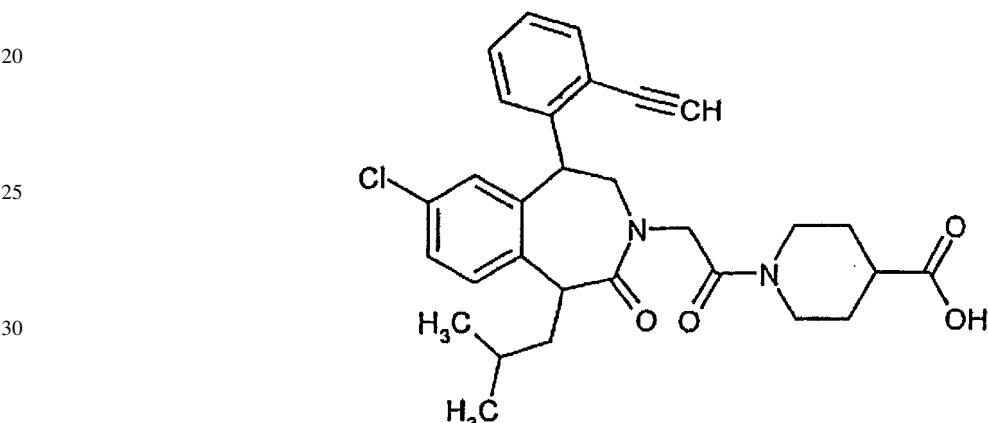
Se disuelven 24 mg del compuesto del ejemplo 22 (0,04 mmol) en 2,0 ml de THF/metanol (1:1). Se añaden 0,1 ml de soda cáustica 1 N y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 h. Se diluye con agua, se acidifica con ácido clorhídrico 1 N y se extrae la mezcla tres veces con diclorometano. Se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio y se separa el disolvente en el evaporador rotativo. Se obtienen 23 mg (100% del valor teórico) del compuesto del título.

5 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,00$ (d, $J = 6,2$, 3H), 1,02 (d, $J = 6,2$, 3H), 1,41-1,98 (m, 6H), 2,19-2,27 (m, 1H),
2,49-2,56 (m, 1H), 2,81-3,06 (m, 2H), 3,56-4,43 (m, 6H), 4,47-4,54 (m, 1H), 4,98-5,04 (m, 1H), 6,79-6,85 (m, 1H),
6,91 (sa, 1H), 7,09-7,25 (m, 4H), 7,60 (dd, $J = 7,9$, $J = 1,1$, 1H).

10 CL/EM (procedimiento 3): $R_t = 2,75$ min.; EM (ESIpos): m/z = 575 [M+H] $^+$.

Ejemplo 24

15 Ácido 1-{{[7-cloro-5-(2-etinilfenil)-1-isobutil-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-il]-acetil}piperidin-4-carboxílico



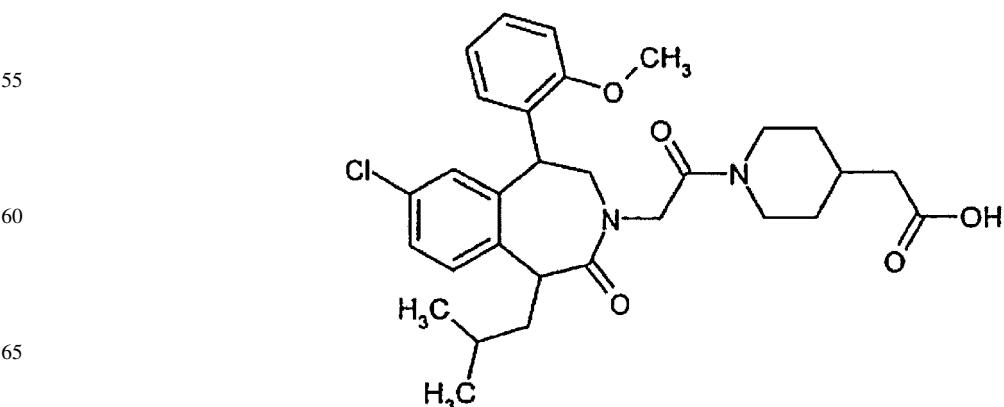
40 Se disuelven 12 mg del compuesto del ejemplo 31A (0,019 mmol) en 2,0 ml de THE/metanol (1:1), se adicionan 100 μl de soda cáustica N y se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Se acidifica la solución de reacción con ácido clorhídrico 1 N, se lava con agua y se extrae tres veces con diclorometano. Se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio y se purifica el residuo mediante HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,1%, gradiente 20:80 → 95:5). Se obtienen 6 mg (585 del valor teórico) del compuesto del título.

CL/EM (procedimiento 1): $R_t = 2,47$ min.; EM (ESIpos): m/z = 521 [M+H] $^+$.

45 Se preparan los siguientes compuestos de forma análoga a los ejemplos descritos previamente a partir de los compuestos de partida correspondientes:

Ejemplo 25

50 Ácido (1-{2-[7-cloro-1-isobutil-5-(2-metoxifenil)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il]-acetil}-piperidin-4-il)-acético



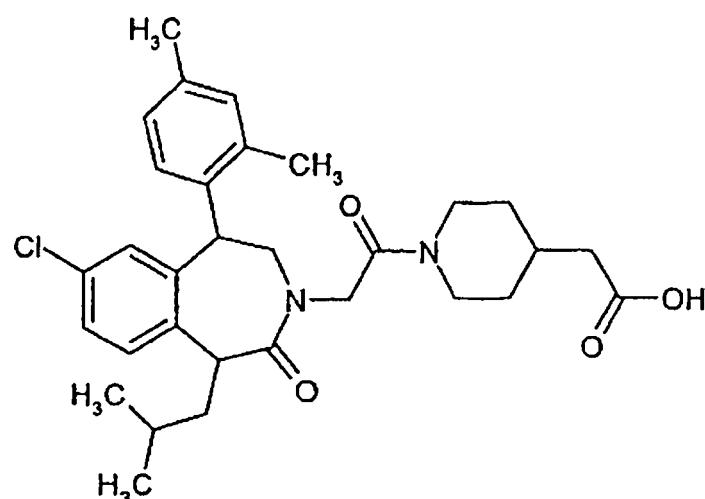
ES 2 304 682 T3

Ejemplo 26

Ácido (1-{2-[7-cloro-5-(2,4-dimetilfenil)-1-isobutil-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il]-acetil}-piperidin-4-il)-acético

5

10



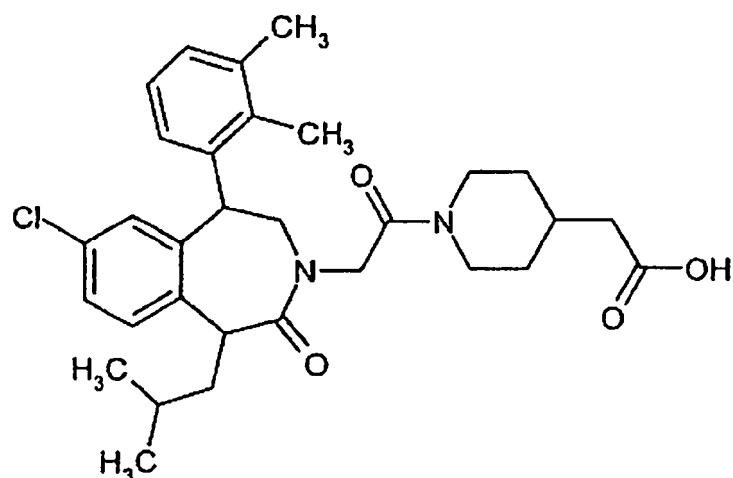
30

Ejemplo 27

Ácido (1-{2-[7-cloro-5-(2,3-dimetilfenil)-1-isobutil-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il]-acetil}-piperidin-4-il)-acético

35

40



60

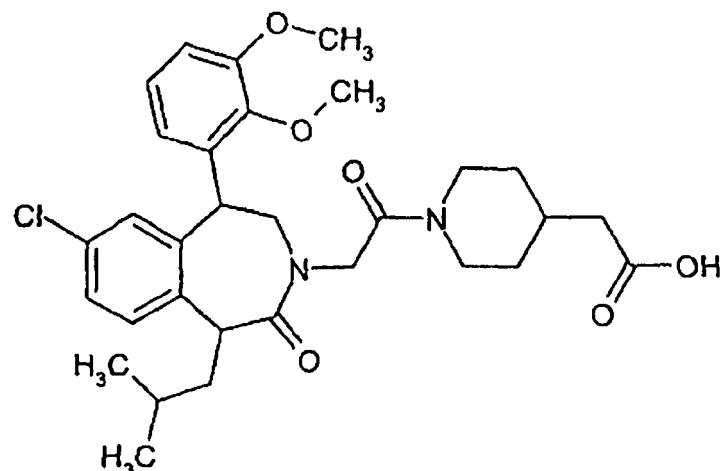
65

ES 2 304 682 T3

Ejemplo 28

Ácido (1-{2-[7-cloro-S-(2,3-dimetoxifenil)-1-isobutil-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il]-acetil}-piperidin-4-il)-acético

5

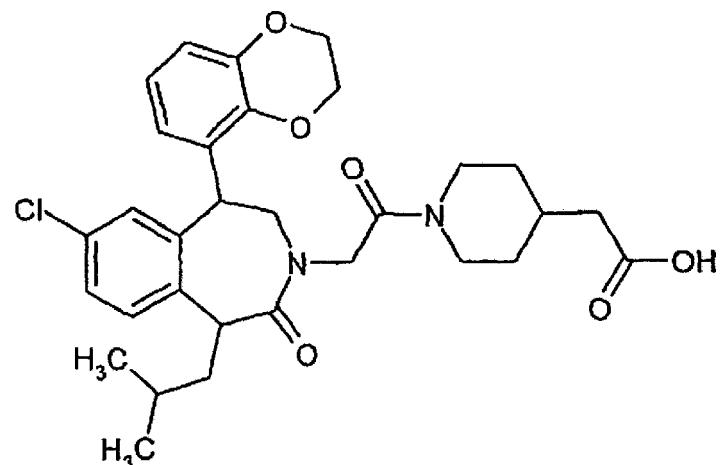


10

Ejemplo 29

Ácido (1-{2-[7-cloro-5-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-1-isobutil-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il]-acetil}-piperidin-4-il)-acético

15



20

25

30

35

40

45

50

55

60

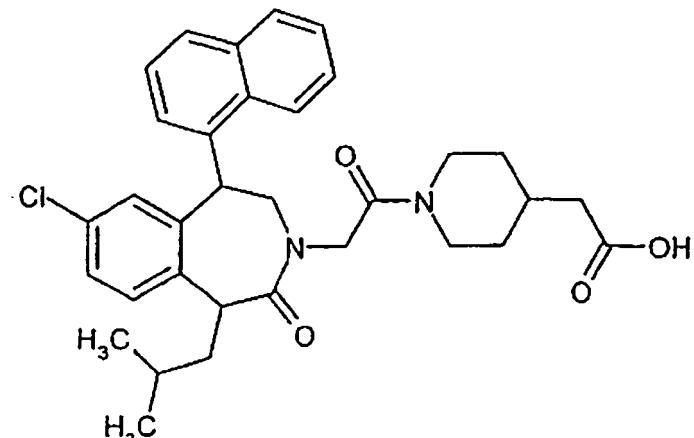
65

ES 2 304 682 T3

Ejemplo 30

Ácido (1-{2-[7-cloro-1-isobutil-5-(naftalen-1-il)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[*d*]azepin-3-il]-acetil}-piperidin-4-il)-acético

5



10

15

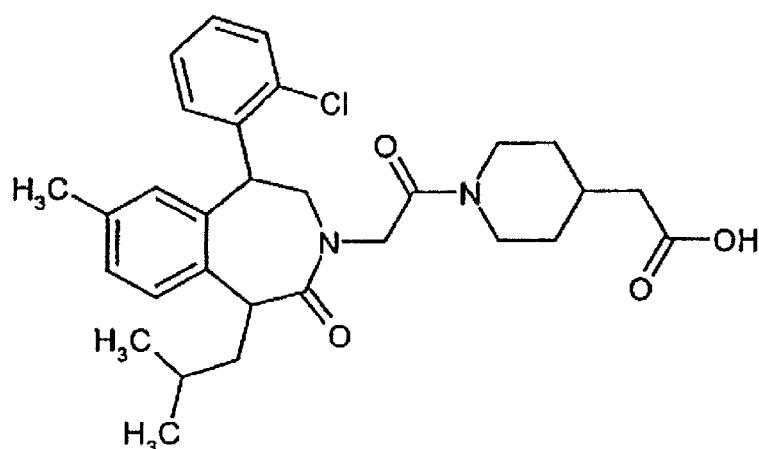
20

25

Ejemplo 31

Ácido (1-{2-[5-(2-clorofenil)-1-isobutil-7-metil-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[*d*]azepin-3-il]-acetil}-piperidin-4-il)-acético

35



40

45

50

55

60

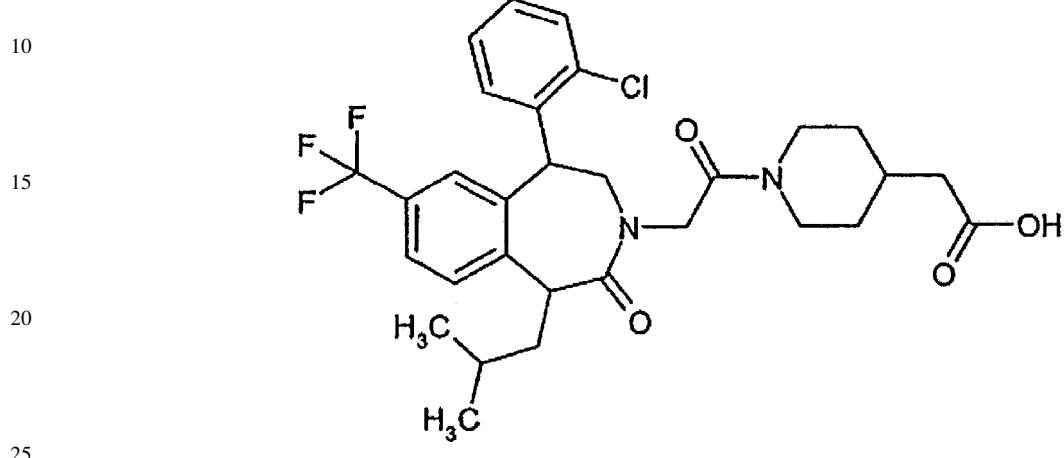
65

ES 2 304 682 T3

Ejemplo 32

Ácido (1-{2-[5-(2-clorofenil)-1-isobutil-2-oxo-7-trifluorometil-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il]-acetil}-piperidin-4-il)-acético

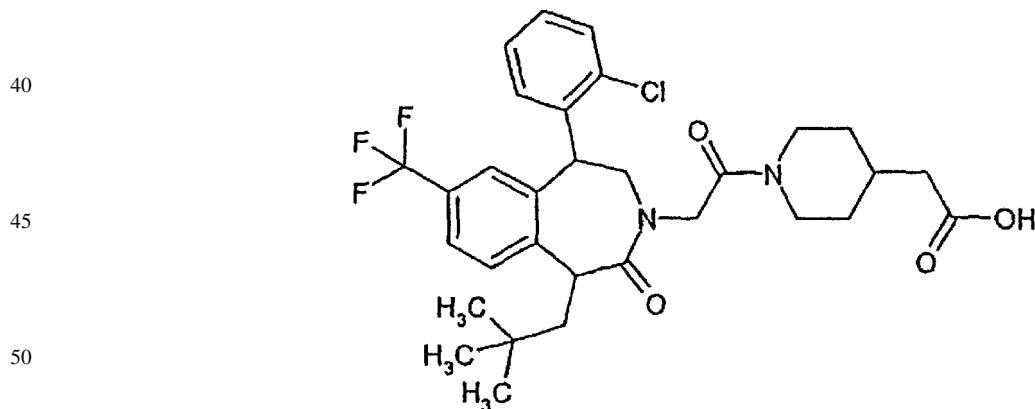
5



30 Ejemplo 33

Ácido (1-{2-[5-(2-clorofenil)-1-(2,2-dimetilpropil)-2-oxo-7-trifluorometil-1,2,4,5-tetrahidrobenzo-[d]azepin-3-il]-acetil}-piperidin-4-il)-acético

35



55

60

65

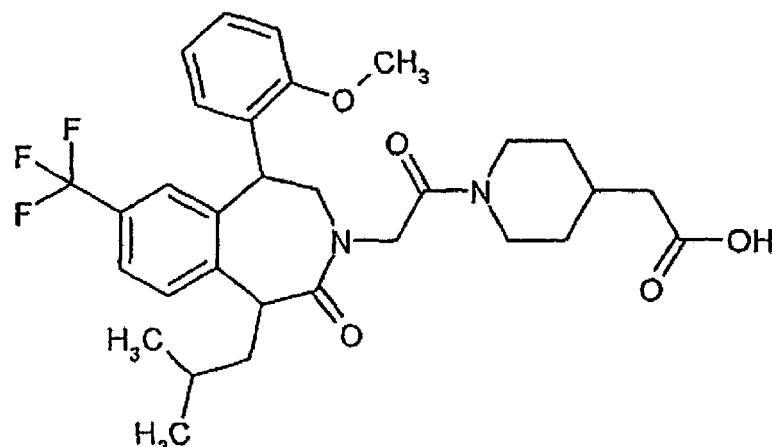
ES 2 304 682 T3

Ejemplo 34

Ácido (1-{2-[1-isobutil-5-(2-metoxifenil)-2-oxo-7-trifluorometil-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il]-acetil}-piperidin-4-il)-acético

5

10



15

20

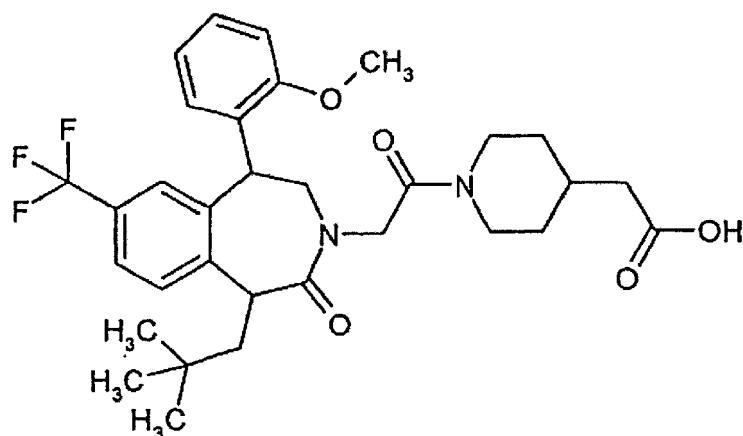
25

30 Ejemplo 35

Ácido (1-{2-[1-(2,2-dimetilpropil)-5-(2-metoxifenil)-2-oxo-7-trifluorometil-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il]-acetil}-piperidin-4-il)-acético

35

40



45

50

55

60

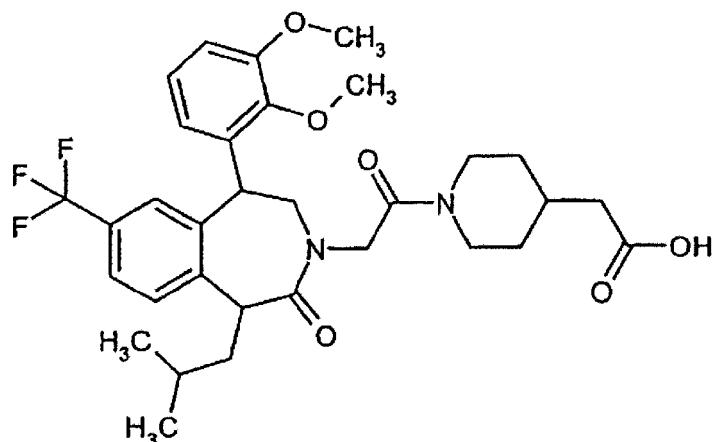
65

ES 2 304 682 T3

Ejemplo 36

Ácido (1-{2-[5-(2,3-dimetoxifenil)-1-isobutil-2-oxo-7-trifluorometil-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il]-acetil}-piperidin-4-il)-acético

5

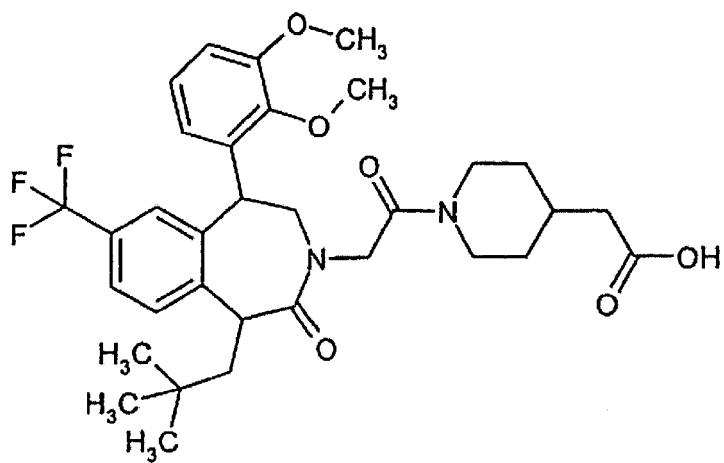


25

30 Ejemplo 37

Ácido (1-{2-[5-(2,3-dimetoxifenil)-1-(2,2-dimetilpropil)-2-oxo-7-trifluorometil-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il]-acetil}-piperidin-4-il)-acético

35



55

60

65

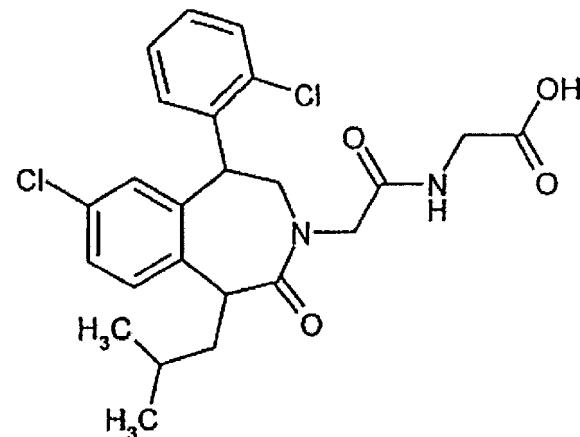
ES 2 304 682 T3

Ejemplo 38

Ácido {2-[7-cloro-5-(2-clorofenil)-1-isobutil-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il]-acetilamino}-acético

5

10



15

20

25

Ejemplo 39

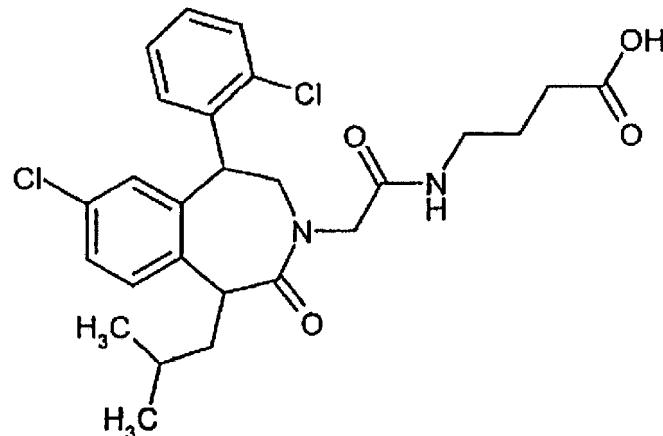
Ácido 4-{2-[7-cloro-5-(2-clorofenil)-1-isobutil-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il]-acetilamino}-butírico

35

40

45

50



55

60

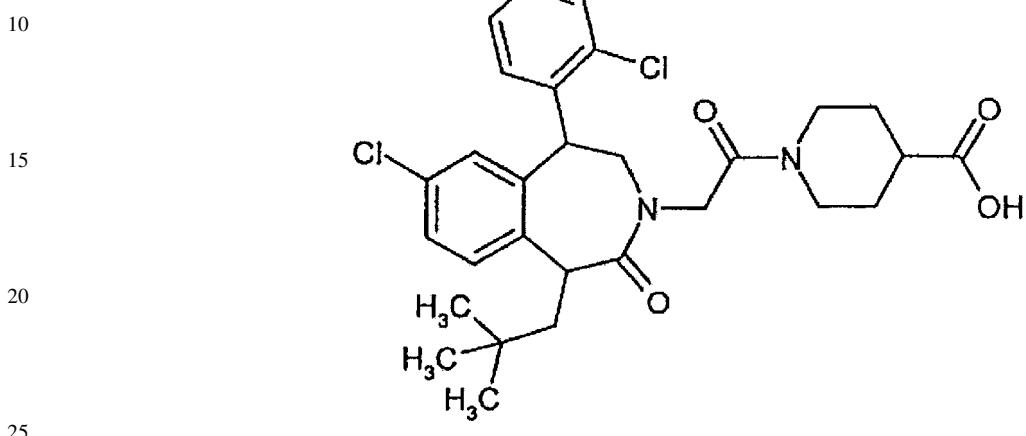
65

ES 2 304 682 T3

Ejemplo 40

Ácido (1-{2-[7-cloro-5-(2-clorofenil)-1-(2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il]-acetil}-piperidin-4-il)-carboxílico

5

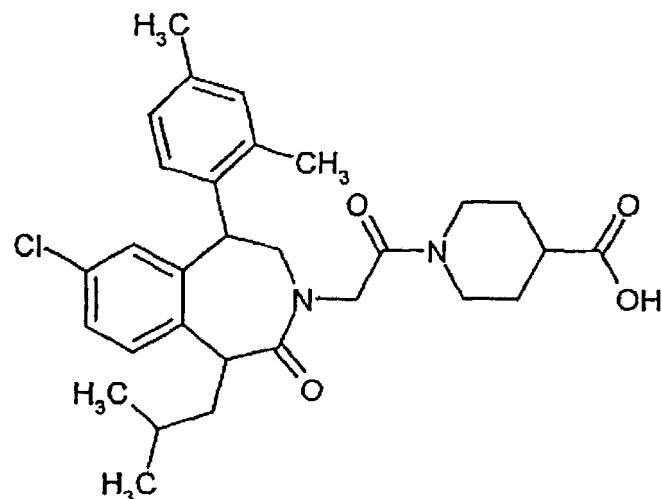


ES 2 304 682 T3

Ejemplo 42

Ácido (1-{2-[7-cloro-5-(2,4-dimetilfenil)-1-isobutil-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il]-acetil}-piperidin-4-il)-carboxílico

5



10

15

20

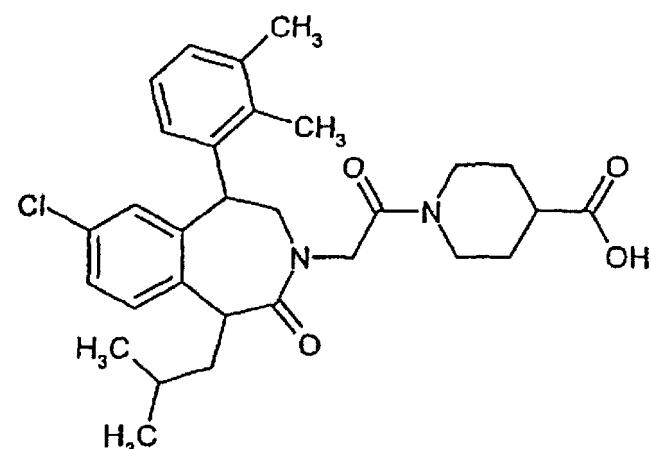
25

30

Ejemplo 43

Ácido (1-{2-[7-cloro-5-(2,3-dimetilfenil)-1-isobutil-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il]-acetil}-piperidin-4-il)-carboxílico

35



40

45

50

55

60

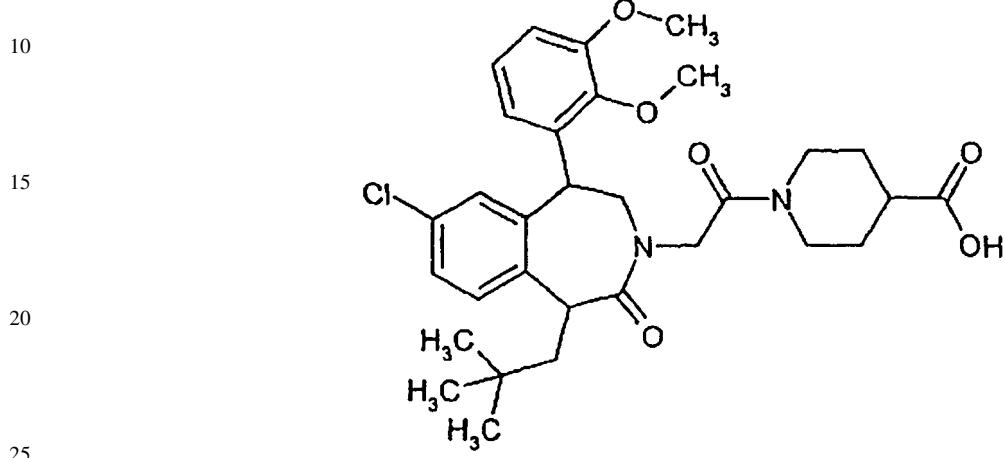
65

ES 2 304 682 T3

Ejemplo 44

Ácido (1-{2-[7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-1-(2,2-dimetilpropil)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il]-acetil}-piperidin-4-il)-carboxílico

5

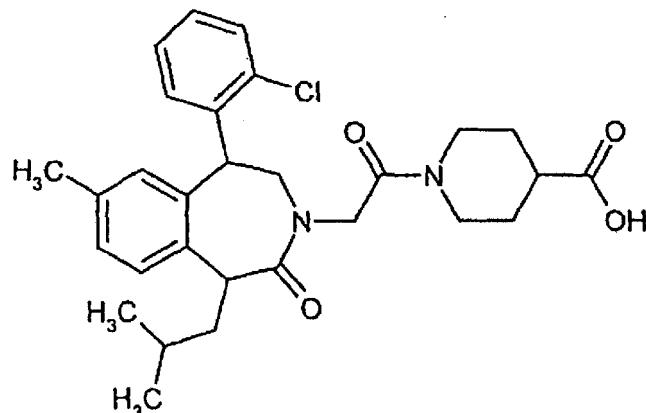
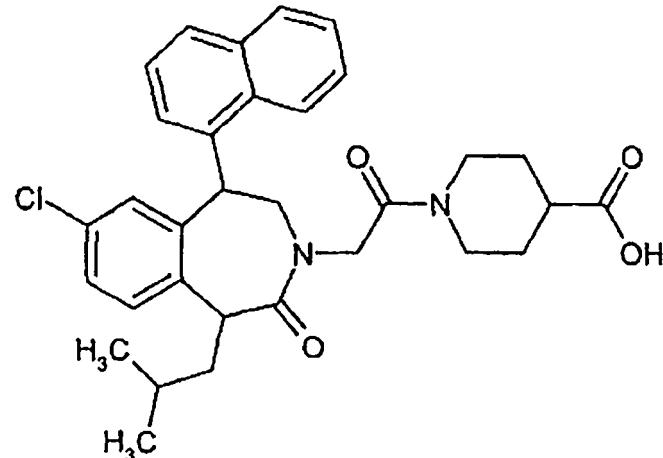


ES 2 304 682 T3

Ejemplo 46

Ácido (1-{2-[7-cloro-1-isobutil-5-(naftalen-1-il)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[*d*]azepin-3-il]-acetil}-piperidin-4-il)-carboxílico

5



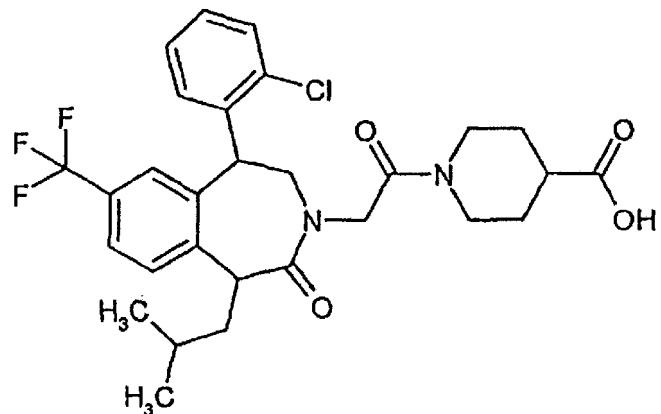
ES 2 304 682 T3

Ejemplo 48

Ácido (1-{2-[5-(2-clorofenil)-1-isobutil-2-oxa-7-trifluorometil-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[*d*]azepin-3-il]-acetil}-piperidin-4-il)-carboxílico

5

10



15

20

25

Ejemplo 49

30

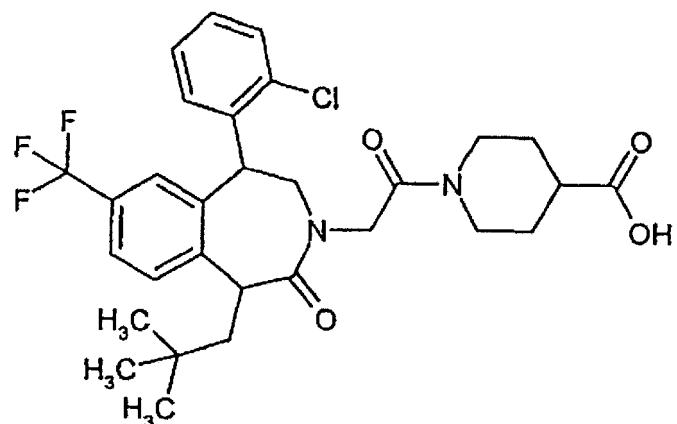
Ácido (1-{2-[5-(2-clorofenil)-1-(2,2-dimetilpropil)-2-oxo-7-trifluorometil-1,2,4,5-tetrahidrobenzo-[*d*]azepin-3-il]-acetil}-piperidin-4-il)-carboxílico

35

40

45

50



55

60

65

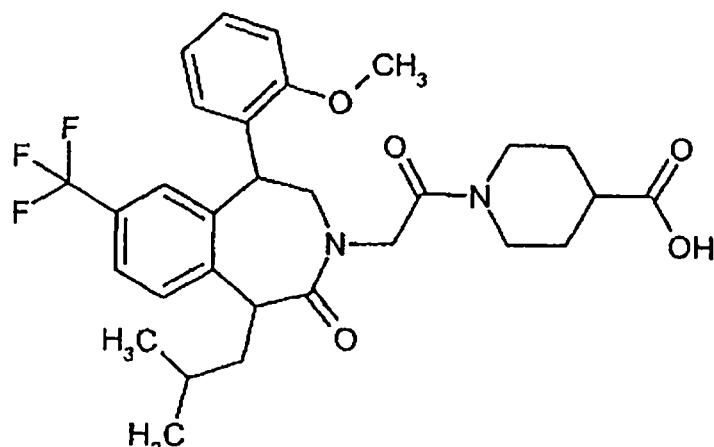
ES 2 304 682 T3

Ejemplo 50

Ácido (1-{2-[1-isobutil-5-(2-metoxifenil)-2-oxo-7-trifluorometil-1,2,4,5-tetrahidrobenzo-[d]azepin-3-il]-acetil}-piperidin-4-il)-carboxílico

5

10



15

20

25

30 Ejemplo 51

Ácido (1-{2-[1-(2,2-dimetilpropil)-5-(2-metoxifenil)-2-oxo-7-trifluorometil-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il]-acetil}-piperidin-4-il)-carboxílico

35

40

45

50

55

60

65

Ejemplo 52

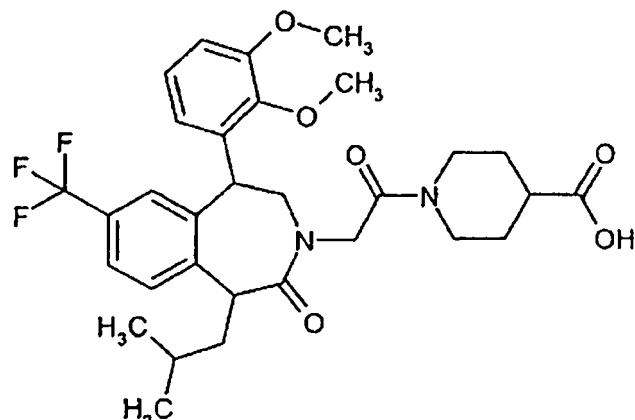
Ácido (1-{2-[5-(2,3-dimetoxifenil)-1-isobutil-2-oxo-7-trifluorometil-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il]-acetil}-piperidin-4-il)-carboxílico

5

10

15

20



25 Ejemplo 53

Ácido (1-{2-[5-(2,3-dimetoxifenil)-1-(2,2-dimetilpropil)-2-oxo-7-trifluorometil-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il]-acetil}-piperidin-4-il)-carboxílico

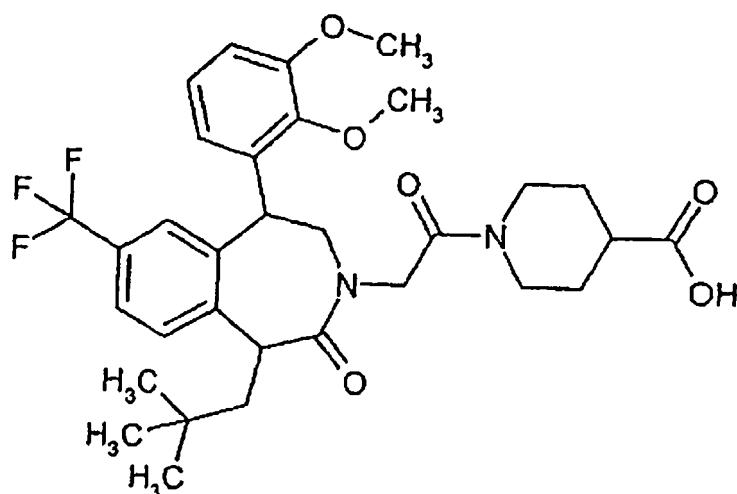
30

35

40

45

50



B. Valoración de la actividad farmacológica

Se puede demostrar la actividad farmacológica de los compuestos de acuerdo con la invención en los siguientes ensayos.

55

1. Ensayo de inhibición de escualeno-sintasa

a) Obtención de microsomas:

60

Se preparan microsomas a partir de hígados de rata como fuente para escualeno-sintasa para el ensayo de actividad. Se trituran y homogenizan los hígados de rata en el doble volumen de tampón de homogenización [Tris/HCl 100 mM, sacarosa 0,2 M, nicotinamida 30 mM, fluoruro de sodio 14 mM, ditiotreitol 5 mM, MgCl₂ 5 mM, cóctel de inhibidor de proteasa (compañía Sigma, Taufkirchen), pH 7,5] (homogenizador Dounce). Se centrifuga a continuación el sobrenadante de una centrifugación a 10000 g a 100.500 g. Los microsomas sedimentados se recogen en tampón de homogenización, se diluyen en 10 mg/ml de proteína y se conservan a -80°C.

65

ES 2 304 682 T3

b) *Ensayo de actividad de escualeno-sintasa:*

Se realiza la reacción de pirofosfato de trans;trans-[1-³H]-farnesilo dando [³H]-escualeno mediante escualenosintasa microsomal en las siguientes condiciones de reacción: microsomas de hígado de rata (contenido en proteína 65

- 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$), NAD-PH 1 mM, glutathiona 6 mM, PBS al 10%, fluoruro de sodio 10 mM, MgCl₂ 5 mM, pH 7,5. Se disuelve respectivamente el compuesto que se va a ensayar en DMSO y se añade al ensayo en concentración definida. Se inicia la reacción mediante adición de pirofosfato de farnesilo (concentración final 5 μM) y 20 kBq/ml de pirofosfato de trans,trans-[1-³H]-farnesilo y se incuba durante 10 minutos a 37°C. A continuación se adicionan 100 μl de la solución de reacción con 200 μl de cloroformo, 200 μl de metanol y 60 μl de sosa cáustica 5 N y se ajusta con escualeno 2 mM.
- 10 Tras mezcla intensiva y separación de fases subsiguiente se transforma una alícuota de la fase orgánica en líquido de centelleo (Packard Ultima Gold LSC Cocktail) y se cuantifican los compuestos radioactivos orgánicos que se pueden extraer (LS 6500, compañía Beckman). La reducción de la señal radiactiva es directamente proporcional a la inhibición de la escualeno-sintasa mediante el compuesto usado respectivo.

- 15 Los ejemplos de realización muestran en este ensayo valores de $\text{CI}_{50} < 20 \mu\text{M}$.

2. *Inhibición de la síntesis de escualeno y colesterol en el hígado de ratones*

Se mantienen ratones NMRI macho en dieta normal para roedores (NAFAG 3883) en jaulas de metabolismo.

- 20 El ciclo luz/oscuridad es de 12 horas, de 6 horas a 18 horas y de 18 horas a 6 horas. Los animales se usan en los experimentos con un peso corporal entre 25 g y 40 g en grupos de 8 a 10 animales. Los animales disponen de alimento y agua potable a voluntad.

Se administran por vía oral las sustancias en correspondencia a su solubilidad en suspensión de tragacanto acuosa (0,5%) o en solución de Solutol HS15/sal común (20:80) con la sonda esofágica en un volumen de 10 ml/kg de peso corporal o también se inyectan por vía subcutánea en solución de Solutol HS15/sal común (20:80) o solución de DM-SO/sal común (20:80). Los grupos de control correspondientes reciben sólo el agente de formulación correspondiente sin principio activo. Se inyecta por vía intraperitoneal a los animales una o dos horas tras la aplicación de sustancia ¹⁴C-mevalonolactona marcada radiactivamente. Se sacrifican los animales una o dos horas tras la inyección de ¹⁴C-mevalonolactona, o de 2 a 4 horas después de la aplicación de la sustancia, se abre la cavidad torácica y se extrae tejido del hígado. Inmediatamente tras la extracción se seca el tejido superficialmente, se pesa y se homogeniza en isopropanol. Se realiza el procesamiento y extracción adicionales del escualeno sintetizado y sus productos derivados según un procedimiento de I. Duncan y col. (J. Chromatogr. 1979, 162), modificado según H. Bischoff y col. (Atherosclerosis 1997, 135).

35 Se recoge la fracción lipídica extraída en 1 ml de isopropanol, se transfiere a tubos de centelleo, se rellena con 15 ml de líquido de centelleo Ultima Gold® (Packard) y se cuenta en un contador de centelleo de líquido (Beckmann Coulter LS 6500).

40 Despues del cálculo de la actividad de ¹⁴C específica de la fracción lipídica (dpm/g de tejido de hígado) se compara la tasa de síntesis del ¹⁴C-escualeno marcado radiactivamente y de los C¹⁴-metabolitos derivados de los animales tratados con principio activo con la tasa de síntesis del ¹⁴C-escualeno marcado radiactivamente y de los ¹⁴C-metabolitos derivados de los animales de control tratados sólo con agente de formulación. Se contempla como farmacológicamente efectiva una reducción de la tasa de síntesis $\geq 30\%$ comparada con la tasa de síntesis de los animales de control (=100%), si la evaluación estadística con el ensayo t de Student da un valor de $p < 0,05$.

3. *Inhibición de la síntesis de escualeno y colesterol en el hígado de ratas*

Se mantienen ratas Wistar macho a dieta de roedores normal (NAFAG 3883) en jaulas tipo III Makrolon®. El ciclo

- 50 luz/oscuridad es de 12 horas, de 6 horas a 18 horas y de 18 horas a 6 horas. Los animales se usan en los experimentos con un peso corporal entre 150 g y 200 g en grupos de 6 a 8 animales. Se retira el alimento a los animales 18 a 22 horas antes del comienzo del ensayo, disponen de agua potable a voluntad hasta el final del experimento.

55 Se administran las sustancias por vía oral en correspondencia a su solubilidad en suspensión de tragacanto acuosa (0,5%) o en solución de Solutol HS15/sal común (20:80) con la sonda esofágica en un volumen de 10 mg/kg de peso corporal o también se inyectan por vía subcutánea en solución de Solutol HS15/sal común (20:80) o solución de DM-SO/sal común (20:80). Los grupos de control correspondientes reciben sólo el agente de formulación correspondiente sin principio activo. Se inyecta por vía intraperitoneal a los animales una o dos horas tras la aplicación de sustancia ¹⁴C-mevalonolactona marcada radiactivamente. Se sacrifican los animales una o dos horas tras la inyección de ¹⁴C-mevalonolactona, o de 2 a 4 horas después de la aplicación de la sustancia, se abre la cavidad torácica y se extrae tejido del hígado. Inmediatamente tras la extracción se seca el tejido superficialmente, se pesa y se homogeniza en isopropanol. Se realiza el procesamiento y extracción adicionales del escualeno sintetizado y sus productos derivados según un procedimiento de I. Duncan y col. (J. Chromatogr. 1979, 162), modificado según H. Bischoff y col. (Atherosclerosis 1997, 135).

65 Se recoge la fracción lipídica extraída en 1 ml de isopropanol, se transfiere a tubos de centelleo, se rellena con 15 ml de líquido de centelleo Ultima Gold® (Packard) y se cuenta en un contador de centelleo de líquido (Beckmann Coulter LS 6500).

ES 2 304 682 T3

Después del cálculo de la actividad de ^{14}C específica de la fracción lipídica (dpm/g de tejido de hígado) se compara la tasa de síntesis del ^{14}C -escualeno marcado radiactivamente y de los C^{14} -metabolitos derivados de los animales tratados con principio activo con la tasa de síntesis del ^{14}C -escualeno marcado radiactivamente y de los ^{14}C -metabolitos derivados de los animales de control tratados sólo con agente de formulación. Se contempla como farmacológicamente efectiva una reducción de la tasa de síntesis $\geq 30\%$ comparada con la tasa de síntesis de los animales de control ($=100\%$), si la evaluación estadística con el ensayo t de Student da un valor de $p < 0,05$.

C. Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas

10 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden transformar como sigue en preparaciones farmacéuticas:

Comprimidos

15 Composición:

100 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 50 mg de lactosa (monohidratada), 50 mg de almidón de maíz (natural), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (compañía BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

20 Peso del comprimido 212 mg. Diámetro 8 mm, radio de curvatura 12 mm.

Preparación:

25 Se granula la mezcla del compuesto de acuerdo con la invención, lactosa y almidón con una solución al 5% (m/m) de PVP en agua. Se mezcla el granulado tras el secado con el estearato de magnesio durante 5 minutos. Esta mezcla se prensa con una prensa de comprimidos habitual (formato del comprimido, véase anteriormente). Como valor nominal para el prensado se usa una fuerza de prensa de 15 kN.

30 *Suspensión administrable por vía oral*

Composición:

35 1000 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 1000 mg de etanol (al 96%), 400 mg de Rhodigel® (goma de xantano de la compañía FMC, Pennsylvania, Estados Unidos) y 99 g de agua.

Una monodosis de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención corresponde a 10 ml de suspensión para vía oral.

40 Preparación:

Se suspende el Rhodigel en etanol, se incorpora a la suspensión el compuesto de acuerdo con la invención. Se realiza la adición del agua con agitación. Hasta que termina el hinchamiento del Rhodigel se agita aproximadamente durante 6 horas.

45

Solución administrable por vía oral

Composición:

50 500 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. Una monodosis de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención corresponde a 20 g de solución para vía oral.

55

Preparación:
Se suspende el compuesto de acuerdo con la invención en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. El proceso de agitación se continúa hasta la disolución completa del compuesto de acuerdo con la invención.

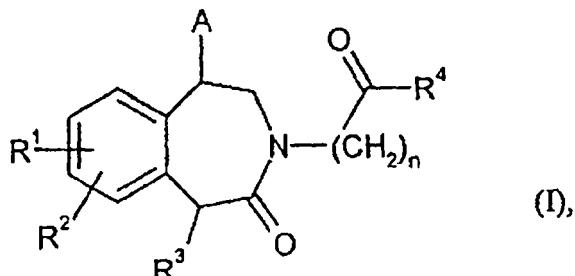
60 *Solución por vía i.v.*

Se disuelve el compuesto de acuerdo con la invención en una concentración por debajo de la solubilidad de saturación en un disolvente fisiológicamente aceptable (por ejemplo, solución de sal común isotónica, solución de glucosa al 5% y/o solución de PEG 400 al 30%). La solución se filtra en condiciones de esterilidad y se envasa en recipientes para inyección estériles y libres de pirógenos.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):

5



10

15

en la que

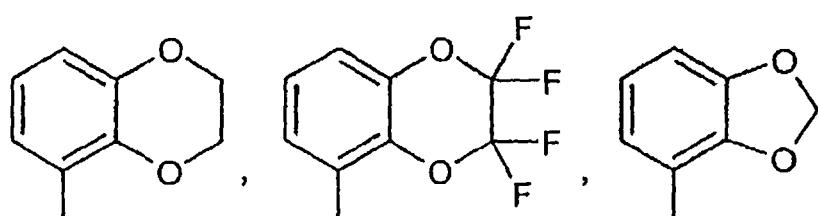
20

A representa arilo (C_6-C_{10}) o heteroarilo de 5 a 10 miembros, que pueden estar sustituidos respectivamente hasta tres veces, de forma igual o distinta, con sustituyentes seleccionados del grupo de halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (C_1-C_6), alquinilo (C_2-C_6) y alcoxi (C_1-C_6),

25

o
representa un grupo de fórmula

30

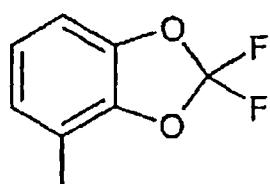


35

40

o

45



50

n representa el número 1, 2 ó 3,

55

R^1 y R^2 son iguales o distintos y representan independientemente uno de otro hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (C_1-C_6) o alcoxi (C_1-C_6),

60

R^3 representa alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8) o alquinilo (C_2-C_8) que pueden estar sustituidos respectivamente con fenilo, cicloalquilo (C_3-C_8), hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), aciloxi (C_1-C_6) o amino,

y

R^4 representa un grupo de fórmula $-OR^7$ o $-NR^8R^9$, en las que

R^7 significa hidrógeno o alquilo (C_1-C_6),

65

R^8 y R^9 son iguales o distintos y significan independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_8), que pueden estar sustituidos con sustituyentes seleccionados del grupo de carboxilo, alcoxi (C_1-C_6)-carbonilo, aminocarbonilo, mono- y di-alquil (C_1-C_6)-aminocarbonilo,

o

5 R⁸ y R⁹ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 4 a 8 miembros, que contiene un heteroátomo en el anillo adicional del grupo de N-R¹⁰, O, S, SO o SO₂ y puede estar sustituidos con sustituyentes seleccionados del grupo de hidroxi, oxo, amino, alquilo (C₁-C₆), carboxilo, alcoxi (C₁-C₆)-carbonilo, aminocarbonilo, mono- y di-alquil (C₁-C₆)-aminocarbonilo, en los que

10 alquilo (C₁-C₆) por su parte puede estar sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo de hidroxi, amino, carboxilo, alcoxi (C₁-C₆)-carbonilo, aminocarbonilo, mono- y di-alquil (C₁-C₆)-aminocarbonilo y

15 R¹⁰ significa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), acilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo,

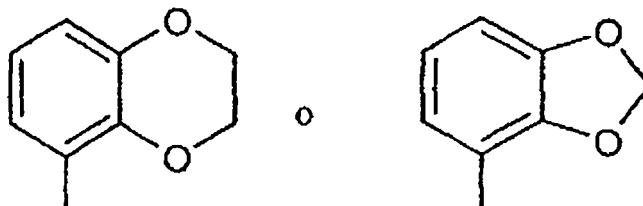
15 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que

20 A representa fenilo, naftilo o piridilo, que pueden estar sustituidos respectivamente hasta dos veces, de forma igual o distinta, con sustituyentes seleccionados del grupo de flúor, cloro, bromo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (C₁-C₄), alquinilo (C₂-C₄) y alcoxi (C₁-C₄),

o

25 un grupo de fórmula



30 n representa el número 1, 2 ó 3,

35 R¹ representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄),

40 R² representa hidrógeno,

45 R³ representa alquilo (C₁-C₆) o alquenilo (C₂-C₆), que pueden estar sustituidos respectivamente con fenilo, cicloalquilo (C₃-C₆) o hidroxi,

y

50 R⁴ representa un grupo de fórmula -OR⁷ o -NR⁸R⁹, en las que

55 R⁷ significa hidrógeno,

60 R⁸ y R⁹ son iguales o distintos y significan independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₆), que pueden estar sustituidos con sustituyentes seleccionados del grupo de carboxilo, alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo, aminocarbonilo, mono- y di-alquil (C₁-C₄)-aminocarbonilo,

o

65 R⁸ y R⁹ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5 a 7 miembros, que contiene un heteroátomo en el anillo adicional del grupo de N-R¹⁰ y O, y puede estar sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo de hidroxi, oxo, amino, alquilo (C₁-C₄), carboxilo, alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo, aminocarbonilo, mono- y di-alquil (C₁-C₄)-aminocarbonilo, en los que

70 alquilo (C₁-C₆) por su parte puede estar sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo de hidroxi, amino, carboxilo, alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo, aminocarbonilo, mono- y di-alquil (C₁-C₄)-aminocarbonilo y

75 R¹⁰ significa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), acilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo,

75 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

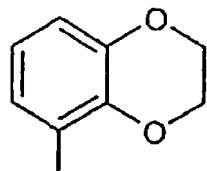
ES 2 304 682 T3

3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, en la que

A representa fenilo, que puede estar sustituido una o dos veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, etinilo, o metoxi, representa naftilo o representa un grupo de fórmula

5

10



15 n representa el número 1,

R¹ representa hidrógeno, cloro, metilo o trifluorometilo,

R² representa hidrógeno,

20 R³ representa alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆) o representa bencilo,
y

25 R⁴ representa un grupo de fórmula -OR⁷ o -NR⁸R⁹, en las que

R⁷ significa hidrógeno,

30 R⁸ y R⁹ son iguales o distintos y significan independientemente uno de otro hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),
que puede estar sustituido con carboxilo o alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo,

35 o

R⁸ y R⁹ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5 a 6 miembros, que
35 contiene un heteroátomo en el anillo adicional del grupo de N-R¹⁰ y O, y puede estar sustituido con
sustituyentes seleccionados del grupo de hidroxi, oxo, amino, alquilo (C₁-C₄), carboxilo, alcoxi (C₁-
C₄)-carbonilo, aminocarbonilo, mono- y di-alquil (C₁-C₄)-aminocarbonilo, en los que

40 alquilo (C₁-C₄) por su parte puede estar sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo de
hidroxi, amino, carboxilo, alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo, aminocarbonilo, mono- y di-alquil (C₁-C₄)-
aminocarbonilo

45 y

R¹⁰ significa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o acilo (C₁-C₄),

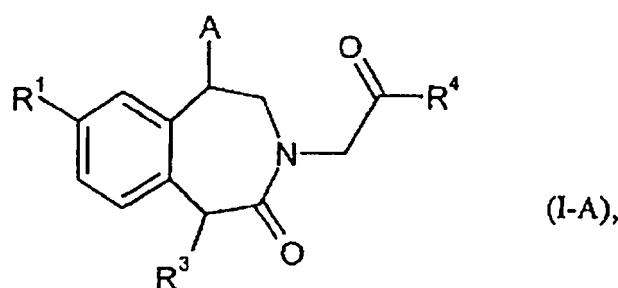
45 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

4. Compuesto de fórmula (I-A) como se define en la reivindicación 1

50

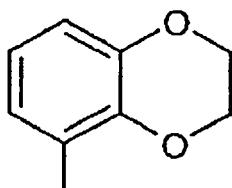
55

60



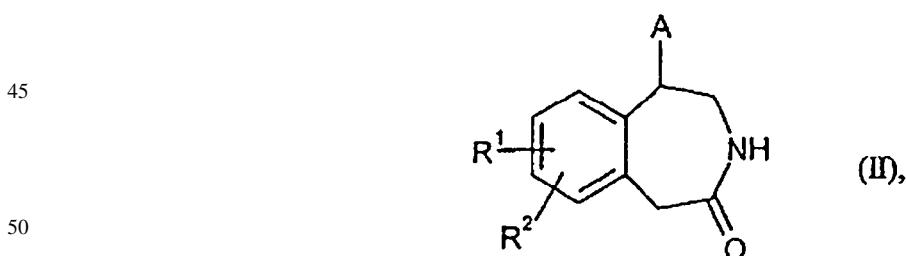
en la que

65 A representa fenilo, que está sustituido una o dos veces, de forma igual o distinta, con flúor, cloro, bromo,
metilo, etinilo, o metoxi, o representa un grupo de fórmula



- 10 R¹ representa cloro, metilo o trifluorometilo,
 R³ representa alquilo (C₁-C₆) o alquenilo (C₂-C₆),
 y
 15 R⁴ representa un grupo de fórmula -OR⁷ o -NR⁸R⁹, en las que
 R⁷ significa hidrógeno,
 20 R⁸ y R⁹ son iguales o distintos y significan independientemente uno de otro hidrógeno o alquilo (C₁-C₆), que puede
 estar sustituido con carboxilo o alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo,
 o
 25 R⁸ y R⁹ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5 a 6 miembros, que
 contiene un heteroátomo en el anillo adicional del grupo de N-R¹⁰ y O, y puede estar sustituido con
 sustituyentes seleccionados del grupo de hidroxi, oxo, amino, alquilo (C₁-C₄), carboxilo, alcoxi (C₁-
 C₄)-carbonilo, aminocarbonilo, mono- y di-alquil (C₁-C₄)-aminocarbonilo, en los que
 30 alquilo (C₁-C₄) por su parte puede estar sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo de
 hidroxi, amino, carboxilo, alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo, aminocarbonilo, mono- y di-alquil (C₁-C₄)-
 aminocarbonilo
 y
 35 R¹⁰ significa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o acilo (C₁-C₄),
 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

5. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o (I-A), como se define en las reivindicaciones
 40 1 a 4, **caracterizado** porque se hacen reaccionar compuestos de fórmula (II)



en la que R¹, R² y A tienen respectivamente los significados dados en las reivindicaciones 1 a 4,

55 en primer lugar en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de fórmula (III)



65 en la que

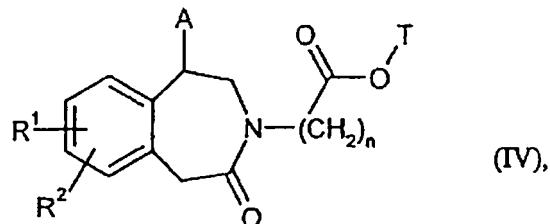
n tiene los significados dados en las reivindicaciones 1 a 4,

ES 2 304 682 T3

T representa alquilo (C_1-C_4) o bencilo

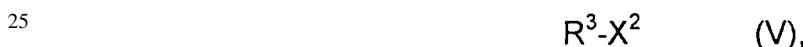
y

5 X¹ representa un grupo saliente adecuado como, por ejemplo, halógeno, mesilato o tosilato, dando compuestos de fórmula (IV)



en la que R¹, R², A, T y n tienen respectivamente los significados dados anteriormente,

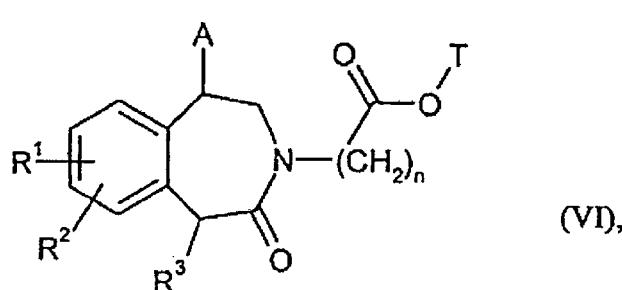
20 a continuación se transforma en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada, preferiblemente en una base de fosfaceno, con un compuesto de fórmula (V)



en la que

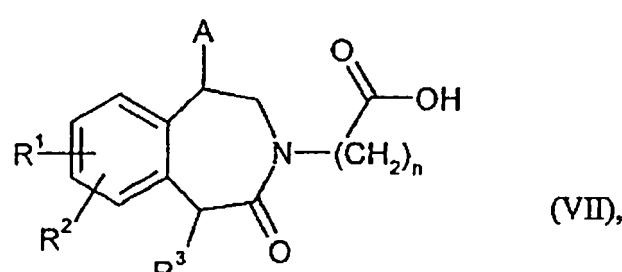
30 R³ tiene los significados dados en las reivindicaciones 1 a 4 y

X² representa un grupo saliente adecuado como, por ejemplo, halógeno, mesilato o tosilato,
35 en compuestos de fórmula (VI)



50 en la que R¹, R², R³, A, T y n tienen respectivamente los significados dados anteriormente,

estos se hacen reaccionar mediante hidrólisis básica o ácida o en el caso de que T represente bencilo, también hidrogenolíticamente dando ácidos carboxílicos de fórmula (VII)



en la que R¹, R², R³, A y n tienen respectivamente los significados dados anteriormente,

ES 2 304 682 T3

y luego se transforman según procedimientos conocidos de la bibliografía para la esterificación o amidación de ácidos carboxílicos en los compuestos de fórmula (I) o (I-A)

5 y los compuestos de fórmula (I) o (I-A) dado el caso se hacen reaccionar con los (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos correspondientes dando sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

6. Compuesto como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4 para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades.

10 7. Uso de un compuesto como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de dislipidemias, arteriosclerosis, restenosis e isquemias.

15 8. Medicamento que contiene un compuesto como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4 en combinación con un principio activo adicional seleccionado del grupo constituido por estatinas que reducen el nivel de colesterol, inhibidores de la absorción del colesterol, sustancias que aumentan el nivel de HDL, reducen el nivel de triglicéridos y/o reducen el nivel de apolipoproteína B, inhibidores de la oxidación o compuestos de actividad anti-inflamatoria.

9. Medicamento que contiene un compuesto como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4 en combinación con un coadyuvante inerte, no tóxico, farmacéuticamente adecuado.

20 10. Medicamento según la reivindicación 8 ó 9 para el tratamiento y/o prevención de dislipidemias, arteriosclerosis, restenosis e isquemias.

25 11. Procedimiento para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de dislipidemias, arteriosclerosis, restenosis e isquemias en humanos y animales mediante administración de una cantidad efectiva de al menos un compuesto como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4, o de un medicamento como se define en una de las reivindicaciones 8 a 10.

30

35

40

45

50

55

60

65