



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 339 786**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)	C07D 487/04 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)	C07D 413/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)	C07D 519/00 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)	C07D 495/04 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)	C07D 409/14 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)	A61K 31/5513 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)	A61P 7/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05781746 .2**

96 Fecha de presentación : **18.08.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1778677**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.05.2007**

54 Título: **Compuestos condensados heterocíclicos que son útiles como agentes antidiuréticos.**

30 Prioridad: **20.08.2004 EP 04104006**
20.08.2004 US 602890 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.05.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.05.2010

73 Titular/es: **Vantia Limited**
1 Venture Road, Southampton Science Park
Chilworth SO16 7NP, GB

72 Inventor/es: **Pitt, Gary Robert William**

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

Compuestos condensados heterocíclicos que son útiles como agentes antidiuréticos.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una clase de nuevas entidades químicas las cuales actúan como agonistas de la hormona peptídica vasopresina. Éstas reducen la producción de orina de los riñones y de esta manera son útiles en el tratamiento de ciertas enfermedades humanas caracterizadas por la poliuria. También son útiles en el control de la incontinencia urinaria y trastornos de sangrado.

Se reivindica la prioridad de la solicitud EP número 04104006.4 y la solicitud de patente de Estados Unidos número 60/602890, que tienen ambas fecha de presentación de 20 de Agosto de 2004.

15 **Antecedentes**

La vasopresina es una hormona peptídica que es secretada por la glándula pituitaria posterior. La vasopresina es descrita además p. 1 - 3 en la Solicitud de Patente Internacional WO 02/00626 con la fecha de publicación internacional del 3 de Enero de 2002. La vasopresina actúa sobre el riñón para incrementar la retención de agua y reducir de esta manera la producción de orina. Por esta razón, la vasopresina es conocida alternativamente como la "hormona antidiurética". También actúa sobre la vasculatura, donde produce un efecto hipertensivo. Los receptores celulares que median estas dos acciones han sido caracterizados y se ha mostrado que son diferentes. La acción antidiurética es mediada por el receptor de vasopresina tipo 2, comúnmente llamado el receptor de V_2 . Los agentes que pueden interactuar con el receptor de V_2 y pueden activarlo de la misma manera como la vasopresina son denominados agonistas de receptores de V_2 (o simplemente agonistas de V_2). Estos agentes tendrán una acción antidiurética. Si estos agentes interactúan selectivamente con el receptor de V_2 y no con los otros subtipos de receptores de vasopresina, entonces no tendrán el efecto hipertensivo de la vasopresina. Esto sería una consideración de seguridad importante y haría atractivos a estos agentes para el tratamiento de condiciones de enfermedades humanas caracterizadas por la poliuria (la cual se toma en este documento para referirse a la producción excesiva de orina).

Permanece la necesidad de agonistas de V_2 alternativos. Estos compuestos pueden ser ventajosamente compuestos no peptídicos, fáciles de sintetizar.

35 **Sumario de la invención**

De acuerdo con un aspecto, la presente invención trata sobre los compuestos de acuerdo con la fórmula 1 de la reivindicación 1, incluyendo tautómeros y sales aceptables de los mismos.

De acuerdo con otro aspecto, la invención se refiere a agonistas de V_2 novedosos.

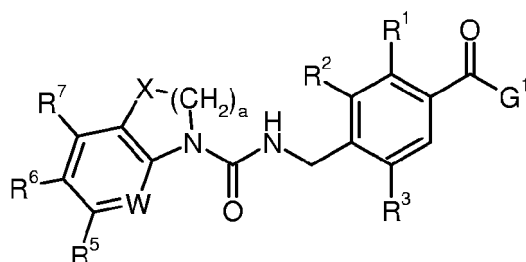
De acuerdo con otro aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de acuerdo con la invención. Estas composiciones pueden encontrar utilidad en el tratamiento de la poliuria, incluyendo poliuria resultante de diabetes insípida central, enuresis nocturna, nocturia, control de la incontinencia urinaria, diferimiento de la evacuación o tratamiento de trastornos de sangrado.

De acuerdo con otro aspecto, la invención se refiere al uso de los compuestos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades tales como poliuria que incluyen la poliuria resultante de diabetes insípida central, enuresis nocturna, nocturia, control de la incontinencia urinaria, diferimiento de la evacuación y trastornos de sangrado.

De acuerdo con aspectos adicionales, la invención se refiere al uso de los compuestos y composiciones de la invención en la terapia.

55 **Descripción detallada de la invención**

La presente invención se refiere a una serie de compuestos de acuerdo con la fórmula general 1 y a tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

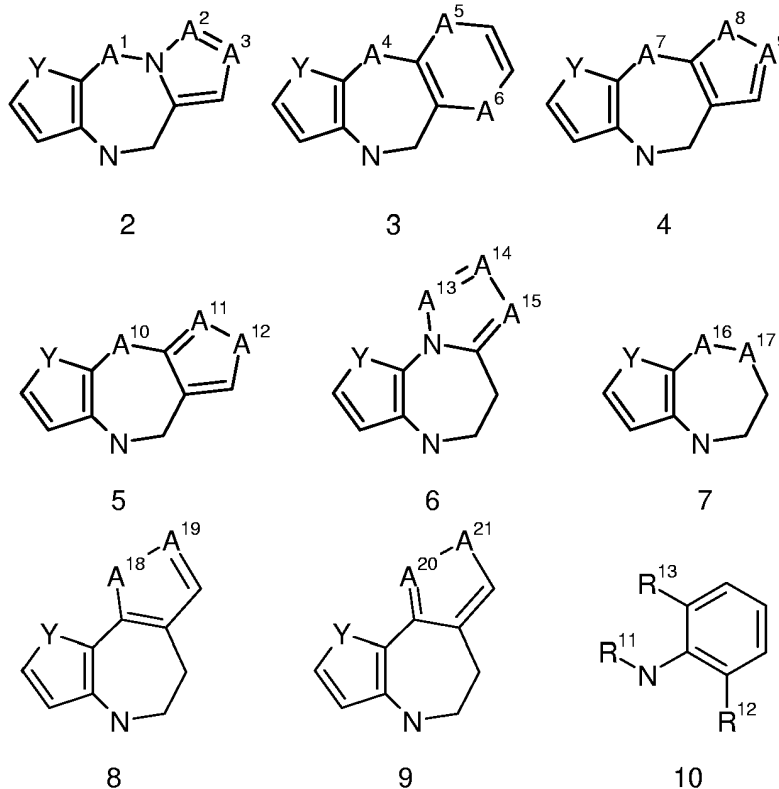


ES 2 339 786 T3

En esta fórmula general W se selecciona de N y CR⁴;

X se selecciona de CH(R⁸), O, S, N(R⁸), C(=O), C(=O)O, C(=O)N(R⁸), OC(=O), N(R⁸)C(=O), C(R⁸)=CH y C(=R⁸);

G¹ es un derivado de azepina fusionado bicíclico o tricíclico que se selecciona de las fórmulas generales 2 a 9 o un derivado de anilina de acuerdo con la fórmula general 10



cada uno de A¹, A⁴, A⁷ y A¹⁰ se selecciona independientemente de CH₂, C=O, O y NR¹⁰;

cada uno de A², A³, A⁹, A¹¹, A¹³, A¹⁴, A¹⁵, A¹⁹ y A²⁰ se selecciona independientemente de CH y N;

ya sea que A⁵ es un enlace covalente y A⁶ es S; o A⁵ es N=CH y A⁶ es un enlace covalente;

cada uno de A⁸, A¹², A¹⁸ y A²¹ se selecciona independientemente de CH=CH, NH, NCH₃ y S;

A¹⁶ y A¹⁷ son ambos CH₂ o uno de A¹⁶ y A¹⁷ es CH₂ y el otro se selecciona de C=O, CH(OH), CF₂, O, SO_c y NR¹⁰;

Y se selecciona de CH=CH o S;

R¹ y R² se seleccionan independientemente de H, F, Cl, Br, alquilo, CF₃ y O-alquilo;

R³ se selecciona de H y alquilo;

R⁴ - R⁷ se seleccionan independientemente de H, F, Cl, Br, alquilo, CF₃, OH y O-alquilo;

R⁸ se selecciona de H, (CH₂)_bR⁹ y (C=O)(CH₂)_bR⁹;

R⁹ se selecciona de H, alquilo, arilo sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, OH, O-alquilo, OC(=O)alquilo, NH₂, NHalquilo, N(alquilo)₂, CHO, CO₂H, CO₂alquilo, CONH₂, CONHalquilo, CON(alquilo)₂ y CN;

R¹⁰ se selecciona de H, alquilo, COalquilo y (CH₂)_dOH;

R¹¹ se selecciona de alquilo, (CH₂)_dAr, (CH₂)_dOH, (CH₂)_dNH₂, (CH₂)_dCOOalquilo, (CH₂)_dCOOH y (CH₂)_dOAr;

ES 2 339 786 T3

cada uno de R^{12} y R^{13} se selecciona independientemente de H, alquilo, F, Cl, Br, $CH(OCH_3)_2$, CHF_2 , CF_3 , COO alquilo, $CONH$ alquilo, $(CH_2)_dNHCH_2Ar$, $CON(alquilo)_2$, CHO , $COOH$, $(CH_2)_dOH$, $(CH_2)_dNH_2$, $N(alquilo)_2$, $CONH(CH_2)_dAr$ y Ar ;

Ar se selecciona de heterociclos sustituidos opcionalmente o fenilo sustituido opcionalmente;

a es 1, 2 ó 3;

b es 1, 2, 3 ó 4;

c es 0, 1 ó 2; y

d es 0, 1, 2 ó 3.

Ciertos compuestos dentro del alcance de la presente invención pueden existir como tautómeros. Por ejemplo, cuando W es nitrógeno y R^5 o R^7 es un grupo hidroxilo, la hidroxipiridina resultante puede existir como el tautómero de piridona. Se considera que todos estos tautómeros están dentro del alcance de la presente invención.

Como se utiliza en este texto, el término “alquilo” se propone para designar los grupos alquilo inferior, es decir, los grupos hidrocarburo saturado de entre uno y seis átomos de carbono, incluyendo grupos alquilo lineales, ramificados y cíclicos. Los ejemplos de “alquilo” incluyen, pero no están limitados a: C1 - metilo, C2 - etilo, C3 - propilo, isopropilo, ciclopropilo, C4 - n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, metilciclopropilo, C5 - n-pentilo, neopentilo, ciclopropiletilo, dimetilciclopropilo y C6 - n-hexilo, ciclohexilo, biciclo[3.1.0]hexilo.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden tener uno o más centros estereogénicos (“átomos de carbono asimétricos”) y de esta manera pueden exhibir un isomerismo óptico. El alcance de la presente invención incluye todos los epímeros, enantiómeros y diastereoisómeros de los compuestos de acuerdo con la fórmula general I, incluyendo isómeros individuales, mezclas y racematos.

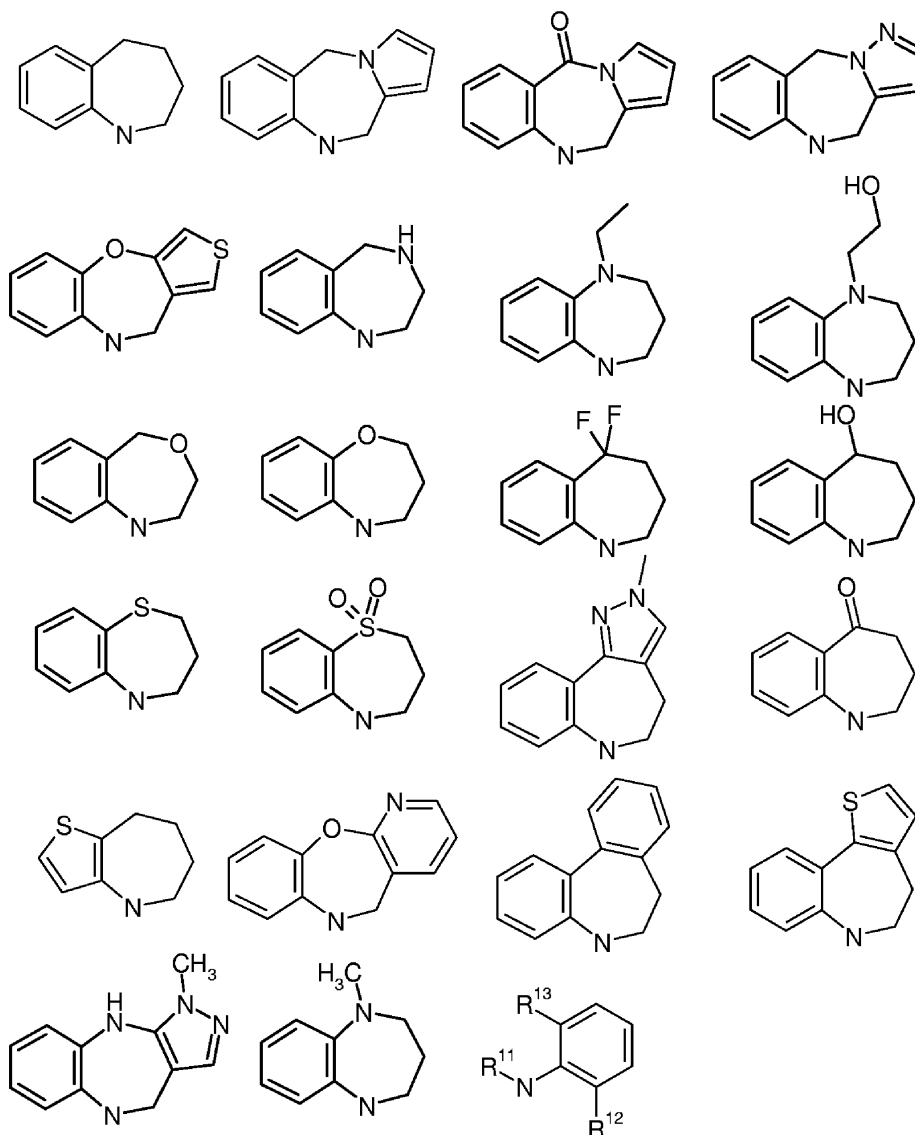
Ciertos compuestos de la fórmula general 1 son capaces de formar sales con ácidos o bases. Por ejemplo, los compuestos que contienen uno o más átomos de nitrógeno básicos pueden formar sales de adición con ácidos minerales y orgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido cítrico y ácido benzoico. Los compuestos que contienen grupos ácidos pueden formar sales con bases. Los ejemplos de estas sales incluyen las sales de sodio, potasio, calcio, trietilamonio y tetraetilamonio. Además, los compuestos que tienen grupos tanto ácidos como básicos pueden formar sales internas (zwitteriones). En cuanto a que estas sales son farmacéuticamente aceptables, éstas se incluyen dentro del alcance de la invención.

De acuerdo con aspectos de la invención, las realizaciones preferidas de la invención son como se expone a continuación.

(Esquema pasa a página siguiente)

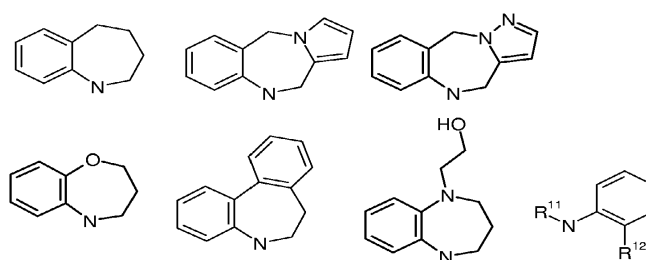
ES 2 339 786 T3

Estos aspectos comprenden casos donde G^1 se selecciona de



en las que R^{11} , R^{12} y R^{13} son como se ha definido previamente.

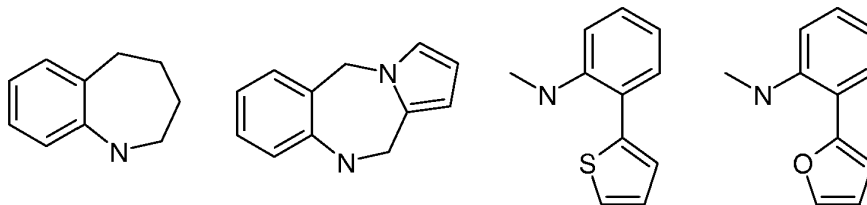
Además, se prefiere el compuesto en el que G^1 se selecciona de:



en las que R^{11} y R^{12} son como se ha definido previamente.

ES 2 339 786 T3

Se prefiere en mayor grado cuando G¹ se selecciona de:



Se prefiere el compuesto en el que al menos uno de R¹, R² y R³ no es H.

Además, se prefiere el compuesto en el que uno de

R¹, R² y R³ es metilo, Cl o F y el resto son H.

Se prefiere en mayor grado el compuesto en el que R² es metilo o Cl y R¹ y R³ son ambos H.

Se prefiere el compuesto en el que W es C-F, C-Cl o C-Br.

Se prefiere en mayor grado el compuesto en el que W es C-F.

Se prefiere el compuesto en el que X es N(R⁸)C(=O) y a es 1.

Se prefiere en mayor grado el compuesto en el que X es N(R⁸)C(=O), R⁸ es (CH₂)₆R⁹ y a es 1.

Se prefiere el compuesto en el que R⁵ es ya sea H o F y ambos R⁶ y R⁷ son H.

Se prefiere el compuesto en el que W es CR⁴, X es N(R⁸)C(=O), R¹ es H, R² es metilo o Cl, R³ es H, R⁴ es F y R⁵, R⁶ y R⁷ son H, y a es 1.

Se prefiere el compuesto en el que G¹ es un grupo de acuerdo con la fórmula general 7, en la que Y es CH=CH, A¹⁶ es CH₂, A¹⁷ es CH₂, R¹ es H, R² es metilo o Cl y R³ es H.

Se prefiere el compuesto en el que G¹ es un grupo de acuerdo con la fórmula general 2, en la que Y es CH=CH, A¹ es CH₂, ambos A² y A³ son CH, R¹ es H, R² es metilo o Cl y R³ es H.

Se prefiere particularmente un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en

Éster etílico del ácido {1-[4-(5*H*,11*H*-benzo[*e*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-10-carbonil)-2-metilbencilcarbamoil]-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il}acético;

Éster metílico del ácido {4-[4-(5*H*,11*H*-benzo[*e*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-10-carbonil)-2-metilbencilcarbamoil]-5-fluoro-2-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinoxalin-1-il}acético;

Ácido {5,6-difluoro-4-[2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepin-1-carbonil)bencilcarbamoil]-2-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinoxalin-1-il}acético;

Ácido {5-cloro-4-[2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepin-1-carbonil)bencilcarbamoil]-2-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinoxalin-1-il}acético;

Ácido {5-fluoro-4-[2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepin-1-carbonil)bencilcarbamoil]-2-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinoxalin-1-il}acético;

Ácido {6-fluoro-5-[2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]azepin-1-carbonil)bencilcarbamoil]-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*][1,4]diazepin-1-il}acético;

ES 2 339 786 T3

2-Metil-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*]azepin-1-carbonil)bencilamida del ácido 4-(3-aminopropil)-8-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinoxalin-1-carboxílico;

2-Metil-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*]azepin-1-carbonil)bencilamida del ácido 4-cianometil-8-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinoxalin-1-carboxílico;

4-(5*H*,11*H*-benzo[*e*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-10-carbonil)-2-metilbencilamida del ácido 4-cianometil-8-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinoxalin-1-carboxílico;

2-Metil-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*]azepin-1-carbonil)bencilamida del ácido 7,8-difluoro-4-(2-hidroxietil)-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinoxalin-1-carboxílico;

4-(5*H*,11*H*-benzo[*e*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-10-carbonil)-2-metilbencilamida del ácido 7,8-difluoro-4-(2-hidroxietil)-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinoxalin-1-carboxílico;

2-Metil-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*]azepin-1-carbonil)bencilamida del ácido 8-cloro-4-(2-hidroxietil)-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinoxalin-1-carboxílico;

4-(5*H*,11*H*-benzo[*e*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-10-carbonil)-2-metilbencilamida del ácido 8-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-carboxílico;

2-Cloro-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*]azepin-1-carbonil)bencilamida del ácido 8-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinoxalin-1-carboxílico;

4-(6,7-dihidrodibenzo[*b,d*]azepin-5-carbonil)-2-metilbencilamida del ácido 8-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinoxalin-1-carboxílico;

4-[5-(2-hidroxietil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]diazepin-1-carbonil]-2-metilbencilamida del ácido 8-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinoxalin-1-carboxílico;

2-Metil-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*]azepin-1-carbonil)bencilamida del ácido 8-fluoro-3-oxo-4-(1*H*-tetrazol-5-il-metil)-3,4-dihidro-2*H*-quinoxalin-1-carboxílico;

2-Metil-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*]azepin-1-carbonil)bencilamida del ácido 8-fluoro-3-oxo-4-(2-oxoetil)-3,4-dihidro-2*H*-quinoxalin-1-carboxílico;

2-Metil-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*]azepin-1-carbonil)bencilamida del ácido 8-fluoro-4-(2-hidroxietil)-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinoxalin-1-carboxílico;

4-(5*H*,11*H*-benzo[*e*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-10-carbonil)-2-metilbencilamida del ácido 8-fluoro-4-(2-hidroxietil)-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinoxalin-1-carboxílico;

4-(7,8-Dihidro-6*H*-5-oxa-9-azabenzociclohepten-9-carbonil)-2-metilbencilamida del ácido 8-fluoro-4-(2-hidroxietil)-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinoxalin-1-carboxílico;

4-(5*H*,11*H*-Benzo[*e*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-10-carbonil)-2-metilbencilamida del ácido 8-fluoro-4-(2-metoxietil)-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinoxalin-1-carboxílico;

2-Metil-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*]azepin-1-carbonil)bencilamida del ácido 8-fluoro-4-(2-metilaminoetil)-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinoxalin-1-carboxílico;

2-Metil-4-(4*H*,10*H*-3,3*a*,9-triaza-benzo[*f*]azulen-9-carbonil)bencilamida del ácido 8-fluoro-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinoxalin-1-carboxílico;

4-(5*H*,11*H*-benzo[*e*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-10-carbonil)-2-metilbencilamida del ácido 8-fluoro-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinoxalin-1-carboxílico;

2-Metil-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*]azepin-1-carbonil)bencilamida del ácido 9-fluoro-5-(2-hidroxietil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]diazepin-1-carboxílico;

2-Metil-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*]azepin-1-carbonil)bencilamida del ácido 9-fluoro-5-oxo-2,3-dihidro-5*H*-benzo[*e*][1,4]oxazepin-1-carboxílico;

2-Metil-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*]azepin-1-carbonil)bencilamida del ácido 9-fluoro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*e*][1,4]diazepin-1-carboxílico;

4-[(2-Furan-2-ilfenil)metilcarbamoil]-2-metilbencilamida del ácido 8-fluoro-4-(2-hidroxietil)-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinoxalin-1-carboxílico; y

ES 2 339 786 T3

2-Metil-4-[metil-(2-tiofen-2-ilfenil)carbamoil]bencilamida del ácido 8-fluoro-4-(2-hidroxietyl)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-carboxílico.

Los compuestos particularmente preferidos son los agonistas de V_2 de alta actividad.

Los compuestos de acuerdo con la invención son moléculas pequeñas no peptídicas. Es bien sabido que estos compuestos tienen un potencial significativamente mayor que los péptidos para ser activos oralmente. Como tales, ofrecen más conveniencia y mejor tolerancia del paciente que las entidades peptídicas. Adicionalmente, se sintetizan fácilmente.

De acuerdo con un aspecto, la invención trata sobre una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la invención como un agente activo.

La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que incorporan un compuesto de acuerdo con la invención utilizado como un agonista de vasopresina, composiciones que son particularmente útiles en el tratamiento de diabetes insípida central, enuresis nocturna y nocturia.

De acuerdo con un aspecto de la invención, la composición farmacéutica es para el tratamiento de poliuria, control de incontinencia urinaria, diferimiento de la evacuación o tratamiento de trastornos de sangrado.

La composición farmacéutica también puede incluir un segundo agente farmacológico tal como un espasmolítico o un bloqueador de canales de potasio, estos agentes son conocidos en el campo para mejorar la disfunción de vejiga. Preferiblemente, la composición incluye únicamente un constituyente activo. La composición incluirá excipientes seleccionados de agentes de enlace, agentes de abultamiento, dispersantes, solventes, agentes estabilizadores y similares, tales excipientes son conocidos generalmente en el campo.

Cualquier excipiente utilizado dependerá del carácter propuesto de la formulación, el cual dependerá, a su vez, de la ruta de administración propuesta. La administración puede ser oral, transmucosa (tal como sublingual, bucal, intranasal, vaginal y rectal), transdérmica o por medio de inyección (tal como subcutánea, intramuscular e intravenosa). Se prefiere generalmente la administración oral. Para la administración oral, la formulación será un comprimido, una cápsula o un sobrecito. Otras formulaciones incluyen polvos secos, soluciones, suspensiones, supositorios y similares.

De acuerdo con un aspecto, la invención trata sobre el uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre enuresis nocturna, nocturia, poliuria resultante de diabetes insípida central, incontinencia urinaria y trastornos de sangrado.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención son útiles para el tratamiento de varias enfermedades, trastornos o condiciones. El término "tratamiento" utilizado en este documento se refiere a tanto el tratamiento a fin de curar o aliviar una enfermedad, trastorno o condición como el tratamiento a fin de prevenir el desarrollo de una enfermedad, trastorno o condición. El tratamiento puede realizarse ya sea de una manera aguda o de una manera crónica. El ser humano o animal que es tratado, es decir el paciente, puede ser cualquier mamífero humano o no humano en necesidad del tratamiento de acuerdo con la invención.

En un aspecto adicional, la presente invención describe compuestos para el uso en un procedimiento para tratar o controlar ciertas disfunciones fisiológicas en seres humanos. Los compuestos actúan para reducir la producción de orina y de esta manera el procedimiento de la invención puede aplicarse a todas las condiciones en las cuales la producción elevada de orina es un factor contributivo. Los compuestos también incrementan la producción de las proteínas de coagulación de la sangre conocidas como el Factor VIII o factor von Willebrand y de esta manera se puede emprender el tratamiento de trastornos de sangrado.

En una realización preferida, la condición tratada es la diabetes insípida central. Esta es una condición causada por una incapacidad del cuerpo para producir y secretar vasopresina fisiológicamente activa, con el resultado que la resorción de agua se reduce en gran medida y se producen grandes volúmenes de orina.

En otra realización preferida, la condición tratada es la enuresis nocturna. Ésta es definida como un vaciado de la vejiga mientras que el individuo está durmiendo. Es una condición que afecta principalmente a los niños y pueden estar implicados una variedad de factores en su etiología.

En otra realización preferida, la condición tratada es nocturia. Ésta se define como la producción de suficiente orina durante la noche para requerir que el individuo se despierte y vacíe su vejiga. Nuevamente, esta condición puede ser el resultado de una variedad de factores.

En otra realización preferida, la condición tratada es incontinencia. Esta condición se caracteriza, en parte, por la capacidad y control reducidos de la vejiga de manera que ocurre una micción involuntaria a menos que la vejiga sea vaciada frecuentemente. La incontinencia ha sido dividida en dos condiciones, incontinencia por tensión e incontinencia imperiosa. Se piensa que una variedad de factores etiológicos están involucrados. El tratamiento de acuerdo con la

invención es particularmente útil para retardar la necesidad de vaciar la vejiga (“diferimiento de la evacuación”) a fin de permitirle al sujeto incontinente un período seco de algunas horas (tal como hasta cuatro horas). Este diferimiento de la evacuación también puede ser útil para la población no incontinente, por ejemplo para las personas obligadas a permanecer en reuniones durante períodos prolongados.

En otra realización preferida, la condición tratada es hemofilia A o enfermedad de von Willebrand. Ésta es una condición en la cual la producción del Factor VIII o factor von Willebrand es reducida y el individuo sufre de sangrado prolongado.

En otra realización preferida, la composición es administrada antes de la cirugía (incluyendo la cirugía dental) para incrementar la coagulabilidad de la sangre y reducir de esta manera la pérdida de sangre peri-operatoria.

La administración de las composiciones de la presente invención será generalmente bajo control de un médico. El médico determinará la cantidad de composición a administrarse y el programa de dosificación, tomando en cuenta la condición física del paciente y los objetivos terapéuticos. Para un paciente adulto con diabetes insípida, una dosis típica podría estar entre 50 mg y 1 g del compuesto activo al día, tomada como un comprimido individual o como hasta cuatro comprimidos durante todo el día. Para las rutas de administración diferentes de la ruta oral, la cantidad de compuesto será reducida, puesto que las rutas no orales tienden a ser más eficientes en términos de suministro de agentes terapéuticos en la circulación sistémica. Para el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand y hemofilia A, puede ser necesario que la cantidad de compuesto sea más alta que para el tratamiento de diabetes insípida.

Los aspectos adicionales de la invención se refieren a procedimientos para el tratamiento de las enfermedades, trastornos o condiciones mencionados anteriormente. De acuerdo con un procedimiento conforme a la invención, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto, o de la composición farmacéutica descrita anteriormente, es administrada a un paciente en necesidad de este tratamiento. De acuerdo con diferentes aspectos de la invención, trata sobre un procedimiento para el tratamiento de un trastorno seleccionado entre enuresis nocturna, nocturia, diabetes insípida, incontinencia urinaria y trastornos de sangrado, que comprende la administración a una persona en necesidad de este tratamiento de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención. De acuerdo con un aspecto preferido, la invención trata sobre un procedimiento para el control de la incontinencia urinaria, donde el tratamiento da por resultado el diferimiento de la evacuación.

El término “cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a una cantidad que conducirá al efecto terapéutico deseado. La cantidad terapéuticamente efectiva será determinada por el médico que atiende el caso tomando en consideración todos los factores apropiados. Generalmente, una dosis individual comprenderá entre 0,1 mg y 1000 mg, preferiblemente entre 1 mg y 250 mg, del compuesto activo de acuerdo con la invención. La dosis puede administrarse en una ocasión individual o puede administrarse repetidamente. Cuando se administra repetidamente, puede administrarse en intervalos regulares, tales como una vez, dos veces o tres veces al día o a petición, de acuerdo con la condición que es tratada.

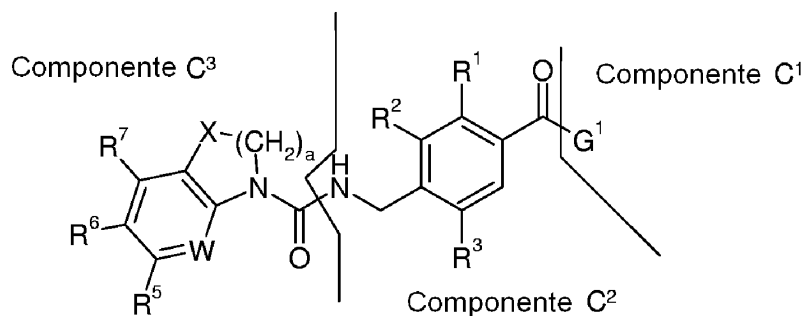
La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede presentarse en cualquier forma que sea conocida en el campo. Por ejemplo, la formulación puede presentarse como un comprimido, cápsula, polvo, supositorio, crema, solución o suspensión o en una forma más compleja tal como un parche adhesivo. La formulación incluirá generalmente uno o más excipientes, tales como diluyentes, agentes de abultamiento, agentes de enlace, dispersantes, solventes, conservadores, agentes saborizantes y similares. Donde la formulación se presenta como un comprimido o cápsula, los excipientes pueden incluir opcionalmente uno o más agentes para controlar la liberación de las especies activas, tal como un revestimiento de un polímero que sea insoluble a pH bajo pero que sea soluble a pH neutro o alto. Este revestimiento (conocido como un “revestimiento entérico”) impide la liberación del agente activo en el estómago pero permite su liberación en los intestinos. La formulación también puede incluir una o más especies adicionales farmacológicamente activas. Preferiblemente, la formulación no incluye estos agentes activos adicionales.

Cuando se utilizan como agentes terapéuticos, las composiciones de la presente invención pueden administrarse por cualquier ruta apropiada que sea conocida en el campo. Por ejemplo, puede administrarse por la ruta oral, bucal, sublingual, rectal, intravaginal, nasal, pulmonar o transdérmica. Alternativamente, pueden administrarse por medio de la inyección, incluyendo la inyección intravenosa, subcutánea e intramuscular.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por medio de manipulaciones químicas convencionales. Estas manipulaciones se describen por ejemplo en la solicitud EP 03003394.8 página 14, línea 32 - página 20, línea 31 y el documento WO 03/016316 páginas 12-17.

En general, se puede considerar que los compuestos de acuerdo con la fórmula general 1 consisten de tres partes constituyentes:

- Componente C¹ correspondiente a G¹
- Componente C² correspondiente a la unidad de benzoilo sustituido
- Componente C³ correspondiente a la unidad bicíclica, fusionada

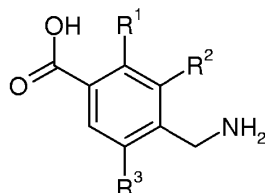


Los productos intermedios que corresponden a estos componentes se preparan y luego se ensamblan para proporcionar el producto final. Estos tres componentes son:

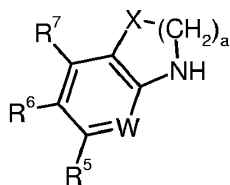
- (i) para C¹, una amina preferiblemente una amina primaria o secundaria.



- (ii) para C², un ácido benzoico sustituido



- (iii) para C³, una amina secundaria, bicíclica, fusionada



Se reconocerá que el ácido benzoico sustituido para C² tiene dos grupos funcionales que necesitarán protección temporal durante el ensamble del compuesto final. Los principios de la protección de grupos funcionales son bien conocidos en el campo y se describen en, por ejemplo, J.F.W.: McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, 1973; T.W. Greene and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2ª edición, John Wiley, 1991; y P.J. Kocienski, "Protecting groups", Georg Thieme Verlag, 1994. El grupo ácido carboxílico será protegido usualmente como un éster, tal como el éster de metilo, bencilo o terc-butilo. La amina primaria será protegida usualmente como un derivado de carbamato tal como el carbamato de terc-butilo (derivado de BOC), el carbamato de bencilo (CBZ o más simplemente derivado de Z) o el carbamato de 9-fluorenilmetilo (derivado de Fmoc). Otros grupos funcionales pueden requerir protección. Por ejemplo, el grupo X puede incluir uno o más grupos amino primarios o secundarios los cuales pueden necesitar protección. En la siguiente descripción general de la metodología de síntesis se asumirá que esta protección se utiliza cuando sea necesario.

(i) Preparación de amina para C¹

Las aminas secundarias correspondientes a C¹ donde G¹ es un grupo de acuerdo con las fórmulas generales 2 - 9 no son comercialmente disponibles en general. Se pueden preparar de acuerdo con procedimientos publicados o por medio de modificaciones obvias de estos procedimientos. Las referencias principales particularmente relevantes incluyen las siguientes: Aranapakam y colaboradores, Bioorg. Med. Chem. Lett. 1993, 1733; Artico y colaboradores, Farmaco. Ed. Sci. 24, 1969, 276; Artico y colaboradores, Farmaco. Ed. Sci. 32, 1977, 339; Chakrabarti y colaboradores, J. Med. Chem. 23, 1980, 878; Chakrabarti y colaboradores, J. Med. Chem. 23, 1980, 884; Chakrabarti y colaboradores, J. Med.

Chem. 32, 1989, 2573; Chimirri y *colaboradores*, Heterocycles 36, 1993, 601; Grunewald y *colaboradores*, J. Med. Chem. 39, 1996, 3539; Klunder y *colaboradores*, J. Med. Chem. 35, 1992, 1887; Liegéois y *colaboradores*, J. Med. Chem. 37, 1994, 519; Olagbemiro y *colaboradores*, J. Het. Chem. 19, 1982, 1501; Wright y *colaboradores*, J. Med. Chem. 23, 1980, 462; Yamamoto y *colaboradores*, Tet. Lett. 24, 1983, 4711; y la Solicitud de patente internacional, número de publicación WO99/06403. Donde G¹ es un grupo de acuerdo con la fórmula general 10, se puede preparar de acuerdo con procedimientos publicados o modificaciones obvias de los mismos. En particular, se puede utilizar un procedimiento conocido como la reacción de Suzuki la cual está bien descrita en la bibliografía, una referencia particular es Hao y *colaboradores*, Hecheng Huaxue 8(4), 2000, 335-338.

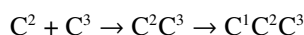
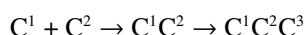
(ii) Preparación de ácido benzoico sustituido para C²

Los ácidos benzoicos sustituidos correspondientes a C² no son generalmente artículos comercializados, pero se pueden preparar utilizando procedimientos publicados o variaciones obvias de estos procedimientos.

(iii) Preparación de amina secundaria, bicíclica, fusionada para C³

Algunas de las aminas secundarias, bicíclicas, fusionadas correspondientes a C³ son comercialmente disponibles. Aquellas que no lo son pueden prepararse de acuerdo con procedimientos publicados o por medio de modificaciones obvias de estos procedimientos. Las referencias principales particularmente relevantes incluyen las siguientes: Keller y *colaboradores*, Polyhedron (1983), 2(7), 595-602; Bradley y *colaboradores*, Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic y Bio-Organic Chemistry (1972-1999) (1972), (16), 2019-23; Hoenel y *colaboradores*, Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999) (1980), (9), 1933-9. Jacobsen y *colaboradores*, Journal of Medicinal Chemistry (1996), 39(1), 158-75.

Con los tres componentes en mano, protegidos adecuadamente si es necesario, el ensamble del compuesto final requiere la formación de dos enlaces: entre C¹ y C² y entre C² y C³. Estos pasos de formación de enlaces se pueden tomar en cualquier orden. De esta manera, se pueden proponer las siguientes secuencias:



(i) Formulación del enlace de C¹-C²

El enlace entre C¹ y C² es un enlace de amida simple. La química para hacer estos enlaces a partir de un ácido carboxílico y una amina secundaria o primaria es bien conocida en el campo de la síntesis orgánica y particularmente en el campo de la síntesis de péptidos. El ácido carboxílico se puede convertir en una especie más reactiva tal como un cloruro ácido (utilizando, por ejemplo cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo) o un anhídrido mezclado (utilizando cloroformiato de isobutilo). Esta especie reactiva luego se agrega a la amina secundaria o primaria en un solvente adecuado, generalmente un solvente aprótico tal como diclorometano o dimetilformamida, en presencia de una base tal como trietilamina o 4-dimetilaminopiridina y se permite que la reacción proceda a una temperatura entre -20°C y el punto de ebullición del solvente. La selección de la temperatura y el tiempo permitido para la reacción dependerán de la reactividad de los dos componentes.

Alternativamente, el ácido carboxílico y la amina secundaria pueden mezclarse en un solvente adecuado como antes, opcionalmente en presencia de una base y un agente de condensación agregado. Los agentes de condensación adecuados incluyen carbodiimidas, tales como dicitclohexilcarbodiimida (DCC) y *N*-etil-*N*'-dimetilaminopropilcarbodiimida (EDC, también WSCDI para carbodiimida soluble en agua), reactivos de fósforo tales como hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP®) y hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio (PyBroP®) y ureas tales como hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU).

(ii) Formación del enlace de C²-C³

El enlace entre C² y C³ es una urea. El primer paso en la formación de este enlace es generalmente hacer reaccionar el derivado de amina bicíclica, fusionada con fosgeno o un equivalente de fosgeno tal como 1-cloroformiato de triclorometilo, bis(triclorometil)carbonato o carbonildiimidazol. Nuevamente, se utilizará generalmente un solvente aprótico y una base de amina terciaria. El producto intermedio formado en este paso no es aislado usualmente. La amina se agrega y la reacción se deja continuar, formando directamente el carbamato o urea. Como una alternativa, el producto intermedio reactivo se puede formar por medio de la reacción de C² con el equivalente de fosgeno y la amina bicíclica, fusionada que se agrega en la segunda parte de la síntesis.

ES 2 339 786 T3

La presente invención es ilustrada adicionalmente en los siguientes ejemplos, los cuales se proponen para demostrar la aplicación de la invención pero no para limitar el alcance de la misma.

Ejemplos

Abreviaciones

Se han utilizado las siguientes abreviaciones.

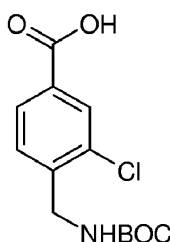
AIBN	Azo- <i>bis</i> -(isobutironitrilo)
BOC	<i>tert</i> -Butiloxycarbonilo
(BOC) ₂ O	Dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo
DMF	Dimetilformamida
EtOAc	Acetato de etilo
IPA	Isopropanol
E.M.	Espectrometría de masas
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
éter de pet.	éter de petróleo, fracción que hierve a 60-80°C
THF	Tetrahidrofurano
WSCDI	Carbodiimida soluble en agua

Preparación de Productos Intermedios

Los reactivos correspondientes al fragmento G¹ fueron comercialmente disponibles o se prepararon de acuerdo con los procedimientos publicados excepto donde se detalla en los Ejemplos específicos. Los Ejemplos A a G describen la síntesis de los productos intermedios. Los compuestos de acuerdo con la presente invención se describen en los Ejemplos 1 a 219.

Ejemplo A

Ácido 4-(*tert*-Butiloxycarbonilaminometil)-3-clorobenzoico



A1. 4-Bromometil-3-clorobenzoato de metilo

A una solución de 3-cloro-4-metilbenzoato de metilo (5,0 g, 27,1 mmol) en tetracloruro de carbono (50 ml) se agregó NBS (5,8 g, 32,0 mmol) y AIBN (0,442 g, 2,70 mmol). La mezcla se agitó a reflujo durante 18 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por medio de la cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente EtOAc:éter de pet. 0:100 a 5:95); rendimiento 5,96 g (84%).

A2. Ácido 4-(*tert*-butoxycarbonilaminometil)-3-clorobenzoico

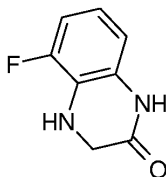
A una solución saturada de amoníaco en etanol (170 ml) se agregó el 4-bromometil-3-clorobenzoato de metilo del Ejemplo A1 (5,5 g, 20,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se concentró *in vacuo*. El residuo se trituró con éter dietílico y los cristales resultantes de color blanco se filtraron y se lavaron

ES 2 339 786 T3

con más éter dietílico. A una solución de este sólido en agua (100 ml) se agregaron soluciones de $(\text{BOC})_2\text{O}$ (5,0 g, 23,0 mmol) en dioxano (100 ml) e hidróxido de sodio (1,86 g, 46,0 mmol) en agua (100 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y luego se concentró *in vacuo*. El residuo acuoso se acidificó con ácido cítrico y se extrajo con cloroformo/IPA. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 y se concentró *in vacuo* para proporcionar un sólido de color blanco; rendimiento 2,8 g (67%).

Ejemplo B

5-Fluoro-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona



B1. 1,2-Difluoro-3-nitrobenceno

A una solución de 2,3-difluoroanilina (5,0 g, 38 mmol) en ácido tetrafluoroborónico acuoso (48%, 18 ml) se agregó nitrito de sodio (3,9 g, 57 mmol) durante 20 minutos mientras se enfriaba en un baño de hielo/sal. Después de 1 hora, la mezcla se filtró y se lavó sucesivamente con ácido tetrafluoroborónico acuoso y una mezcla de acetona/éter dietílico (40:60). El material precipitado se agregó a una mezcla de cobre (8,0 g, 121 mmol) y nitrito de sodio (39 g, 570 mmol) en agua (90 ml) durante 20 minutos. Después de 1 hora, la mezcla se acidificó con ácido sulfúrico concentrado, se extrajo con acetato de etilo y se evaporó *in vacuo*. El residuo se purificó por medio de la cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente EtOAc: éter de pet. 20:80); rendimiento 1,4 g (25%).

B2. Éster etílico del ácido (2-fluoro-6-nitrofenilamino) acético

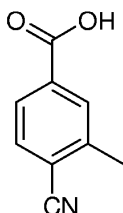
A una solución del 1,2-difluoro-3-nitrobenceno del Ejemplo B1 (1,9 g, 12 mmol) en acetonitrilo (75 ml) se agregó clorhidrato de éster etílico de glicina (1,7 g, 12 mmol), fluoruro de potasio (1,2 g, 20 mmol), 18-corona-6 (309 mg, 1,2 mmol) y diisopropiletilamina (4,6 ml, 26 mmol). La mezcla se agitó a reflujo durante 3 horas, se enfrió y se evaporó *in vacuo*. El residuo se dividió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se filtró y se evaporó *in vacuo*. El residuo se purificó por medio de la cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente EtOAc:éter de pet. 20:80); rendimiento 2,1 g, 73%.

B3. 5-Fluoro-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona

A una solución desgasificada del éster etílico del ácido (2-fluoro-6-nitrofenilamino)acético del Ejemplo B2 (2,1 g, 8,7 mmol) en metanol (65 ml) se agregó paladio sobre carbón (10%, 600 mg). El gas de hidrógeno se burbujeó a través de la mezcla durante 75 minutos, se filtró a través de Celite® y se redujo *in vacuo*. Los residuos se purificaron por medio de la cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente EtOAc:éter de pet. 50:50); rendimiento 1,02 g, 71%.

Ejemplo C

Ácido 4-ciano-3-metilbenzoico



ES 2 339 786 T3

A una solución de 4-bromo-2-metilbenzonitrilo (2,0 g, 10,2 mmol) en THF (100 ml) a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó gota a gota una solución 2,5 M de *n*-butil-litio (4,48 ml, 11,2 mmol). La mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora y luego se vertió sobre dióxido de carbono sólido (5 g) en THF (50 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Se agregó agua (200 ml) y la mezcla se extrajo con éter dietílico (3 veces). La capa acuosa se acidificó por medio de la adición de HCl concentrado y se extrajo con cloroformo (3 veces). Los extractos de cloroformo combinados se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron *in vacuo* para proporcionar un sólido de color blanco; rendimiento 1,2 g (73%).

10 Ejemplo D

Ácido 4-ciano-2-metilbenzoico



25 El 4-bromo-3-metilbenzonitrilo (2,0 g, 10,2 mmol) se hizo reaccionar siguiendo el procedimiento del Ejemplo C para proporcionar un sólido de color amarillo el cual se trituro con hexano y se filtró; rendimiento 0,96 g (59%).

Ejemplo E

30 Ácido 4-(*terc*-butiloxicarbonilaminometil)-2-fluorobenzoico



E1. Ácido 2-fluoro-4-metilbenzoico

45 El 4-bromo-3-fluorotolueno (8,33 g, 44,07 mmol) se hizo reaccionar siguiendo el procedimiento del Ejemplo C para proporcionar un sólido de color blanco; 4,89 g (72%).

E2. 2-Fluoro-4-metilbenzoato de metilo

50 A una solución del ácido 2-fluoro-4-metilbenzoico del Ejemplo E1 (6,04 g, 39,18 mmol) en tolueno (80 ml) se agregó cloruro de tionilo (65 ml, 89,11 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 horas, se enfrió y se concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en diclorometano (50 ml) y se agregó metanol (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas y luego se concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en diclorometano (100 ml), se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró *in vacuo* para proporcionar un sólido color castaño; rendimiento 5,07 g (77%).

55 E3. 4-Bromometil-2-fluorobenzoato de metilo

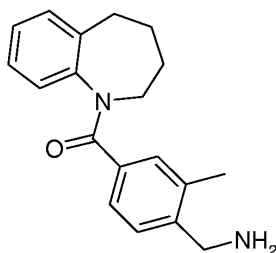
60 El 2-fluoro-4-metilbenzoato de metilo del Ejemplo E2 (5,07 g, 30,16 mmol) se hizo reaccionar siguiendo el procedimiento del Ejemplo A1. El producto se purificó por medio de la cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente EtOAc:éter de pet. 20:80); rendimiento 5,9 g, (80%).

E4. Ácido 4-(*terc*-butiloxicarbonilaminometil)-2-fluorobenzoico

65 El 4-bromometil-2-fluorobenzoato de metilo del Ejemplo E3 (5,9 g, 24,13 mmol) se hizo reaccionar siguiendo el procedimiento del Ejemplo A2. El producto se recristalizó de dioxano/éter de pet. para proporcionar cristales de color blanco; rendimiento 2,46 g (38%).

Ejemplo F

(4-Aminometil-3-metilfenil)-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo-[b]azepin-1-il)metanona



F1. 2-Metil-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carbonil)-benzonitrilo

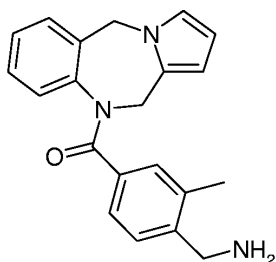
A una solución de 2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepina (0,80 g, 5,4 mmol) en diclorometano (40 ml) se agregó el ácido 4-ciano-3-metilbenzoico del Ejemplo C (0,96 g, 6,0 mmol), trietilamina (0,75 ml, 5,4 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0,66 g, 5,4 mmol) y WSCDI (2,2 g, 11 mmol). La mezcla se agitó a reflujo durante 18 horas, se enfrió y se evaporó *in vacuo*. El residuo se dividió entre EtOAc y KHSO₄ 1M. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por medio de la cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente EtOAc:éter de pet. 30:70); rendimiento 1,1 g, 70%.

F2. (4-Aminometil-3-metilfenil)-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo-[b]azepin-1-il)metanona

A una solución del 2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carbonil)benzonitrilo del Ejemplo F1 (430 mg, 1,48 mmol) en metanol (25 ml) se agregó cloruro de cobalto (II) (710 mg, 3,0 mmol) y se enfrió en un baño de hielo/agua. El borohidruro de sodio (570 mg, 15 mmol) se agregó en porciones y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se evaporó, se agregó HCl 1N (acuoso) (20 ml) y se agitó durante 15 minutos. La mezcla se filtró a través de Celite® y el Celite® se lavó con 2-propanol:cloroformo, 20:80 (100 ml). La mezcla se separó y la capa acuosa se lavó con éter dietílico. La capa acuosa se basificó con NaOH 2N (acuoso), se agregó cloroformo y la mezcla se filtró a través de Celite®. El Celite® se lavó con cloroformo. La mezcla se separó y la capa orgánica se secó y se evaporó, rendimiento 340 mg, 78%.

Ejemplo G

(4-Aminometil-3-metilfenil)-(5H,11H-benzo[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazepin-10-il)metanona



G1. 4-(5H,11H-Benzo[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazepin-10-carbonil)-2-metil-benzonitrilo

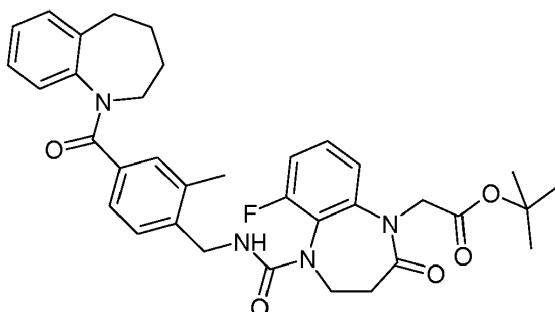
A una solución de ácido 4-ciano-3-metilbenzoico del Ejemplo C (1,2 g, 7,5 mmol) y cloruro de tionilo (3,6 ml, 54 mmol) en tolueno (20 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se evaporó y se sometió a la destilación azeotrópica con tolueno. El residuo se disolvió en diclorometano, se agregó 10,11-dihidro-5H-benzo[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazepina (1,4 g, 7,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por medio de la cromatografía ultrarrápida sobre sílice (EtOAc:éter de pet., 30:70 a 80:20) para proporcionar un sólido de color crema, rendimiento 1,5 g, 63%.

G2. (4-Aminometil-3-metilfenil)-(5H,11H-benzo[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazepin-10-il)metanona

Siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito para el Ejemplo F2, el 4-(5H,11H-benzo[e]pirrol[1,2-a][1,4]diazepin-10-carbonil)-2-metilbenzonitrilo del Ejemplo G1 (1,5 g, 4,6 mmol) se trató con cloruro de carbonato (II) (2,2 g, 9,2 mmol) y borohidruro de sodio (1,75 g, 46 mmol) para proporcionar un sólido de color amarillo pálido, rendimiento 680 mg, 44%.

Ejemplo 1

Éster *terc*-butílico del ácido {6-fluoro-5-[2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*]azepin-1-carbonil)-bencil-carbamoil]-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]diazepin-1-il}-acético



1A. Éster metílico del ácido 3-(2-fluoro-6-nitrofenilamino)propiónico

A una solución del 1,2-difluoro-3-nitrobenzoceno del Ejemplo B1 (500 mg, 3,1 mmol) en acetonitrilo (25 ml) se agregó el clorhidrato de éster metílico de β -alanina (440 mg, 3,1 mmol), fluoruro de potasio (310 mg, 5,3 mmol), 18-corona-6 (84 mg, 0,3 mmol) y diisopropiletilamina (1,2 ml, 7 mmol). La mezcla se agitó a reflujo durante 2 horas, se enfrió y se evaporó *in vacuo*. El residuo se dividió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se filtró y se evaporó *in vacuo*. El residuo se purificó por medio de la cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente EtOAc:éter de pet. 25:75); rendimiento 650 mg, 86%.

1B. 6-Fluoro-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]diazepin-2-ona

A una solución desgasificada del éster metílico del ácido 3-(2-fluoro-6-nitrofenilamino)propiónico del Ejemplo 1A (650 mg, 2,7 mmol) en metanol (40 ml) se agregó paladio sobre carbón (10%, 200 mg). El gas de hidrógeno se burbujeó a través de la mezcla durante dos horas, se filtró a través de Celite® y se redujo *in vacuo*. El residuo se disolvió en propan-2-ol (20 ml) y a éste se agregó ácido acético (2 ml). La mezcla se agitó durante 18 horas, se calentó a reflujo durante 2 horas, se enfrió, se redujo *in vacuo* y se sometió a la destilación azeotrópica con tolueno; rendimiento 480 mg, 99%.

1C. Éster *terc*-butílico del ácido (6-fluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]diazepin-1-il)acético

A una solución de la 6-fluoro-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]diazepin-2-ona del Ejemplo 1B (220 mg, 1,2 mmol) en DMF (4 ml) se agregó hidruro de sodio (60%, 48 mg, 1,2 mmol) mientras se enfriaba en un baño de hielo/agua. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos. Se agregó bromoacetato de *terc*-butilo (190 μ l, 1,2 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 horas. Se agregó salmuera y la mezcla se evaporó *in vacuo*. El residuo se dividió entre EtOAc y salmuera y la capa orgánica se redujo *in vacuo*. El residuo se purificó por medio de la cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente: EtOAc:éter de pet. 60:40); rendimiento 240 mg, 67%.

1D. Éster *terc*-butílico del ácido {6-fluoro-5-[2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*]azepin-1-carbonil)-bencilcarbamoil]-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*]-[1,4]diazepin-1-il}acético

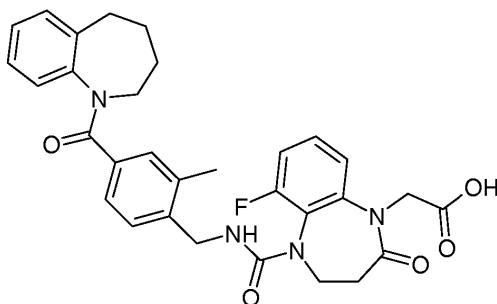
A una solución del éster *terc*-butílico del ácido (6-fluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]diazepin-1-il)acético del Ejemplo 1C (240 mg, 0,80 mmol) en THF (8 ml) se agregó una solución de fosgeno en tolueno (20%, 0,55 ml, 1,1 mmol) y diisopropiletilamina (190 μ l, 1,1 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas. A la mezcla se agregó una solución de (4-aminometil-3-metilfenil)-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*]azepin-1-il)metanona del Ejemplo F (220 mg, 0,75 mmol) en THF (2 ml) y diisopropiletilamina (190 μ l, 1,1 mmol). La mezcla se agitó durante 18 horas y se evaporó *in vacuo*. El residuo se purificó por medio de la cromatografía ultrarrápida en columna sobre sílice (eluyente EtOAc:éter de pet. 80:20) para proporcionar un sólido de color blanco; rendimiento 295 mg, 64%.

E.M.: calculada m/e- 614,72; encontrada [M+H]⁺- 615,3.

ES 2 339 786 T3

Ejemplo 2

Ácido {6-fluoro-5-[2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carbonil)-bencilcarbamoil]-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]diazepin-1-il}-acético

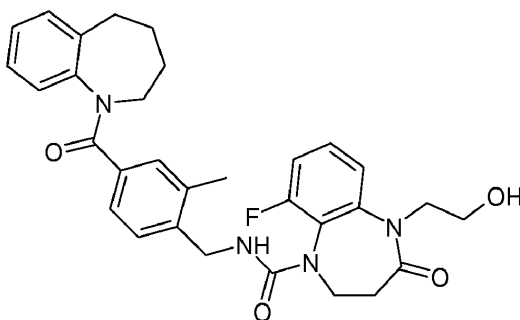


A una solución del éster *terc*-butilico del ácido {6-fluoro-5-[2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carbonil)bencilcarbamoil]-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]diazepin-1-il}acético del Ejemplo 1 (250 mg, 0,40 mmol) en diclorometano (8 ml) se agregó ácido trifluoroacético (8 ml). La mezcla se agitó durante 90 minutos y se evaporó *in vacuo* y se sometió a la destilación azeotrópica con tolueno para proporcionar un sólido de color blanquecino; rendimiento 220 mg, 99%.

E.M.: calculada m/e- 558,61; encontrada $[M+H]^+$ - 559,2.

Ejemplo 3

2-Metil-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carbonil)bencilamida del ácido 9-fluoro-5-(2-hidroxietil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]diazepin-1-carboxílico

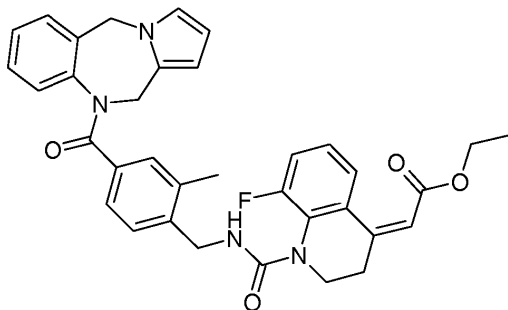


A una solución del ácido {6-fluoro-5-[2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carbonil)bencil-carbamoil]-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]diazepin-1-il}acético del Ejemplo 2 (170 mg, 0,30 mmol) en THF (6 ml) se agregó N-metilmorfolina (47 μ l, 0,43 mmol) y cloroformiato de isobutilo (57 μ l, 0,43 mmol) mientras se enfriaba en un baño de hielo/agua. La mezcla se agitó durante 1 hora, se filtró y se agregó a una solución de borohidruro de sodio (27 mg, 0,70 mmol) en agua (1,5 ml) mientras se enfriaba en un baño de hielo/agua. La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se agregó una solución saturada de cloruro de amonio (2 ml) y la mezcla se evaporó *in vacuo*. El residuo se dividió entre cloroformo y agua y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó *in vacuo*. El residuo se purificó por medio de la cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente: metanol:diclorometano 6:94) para proporcionar un sólido de color blanco; rendimiento 104 mg, 64%.

E.M.: calculada m/e- 544,63; encontrada $[M+H]^+$ - 545,2.

Ejemplo 4

Éster etílico del ácido {1-[4-(5H,11H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-10-carbonil)-2-metilbencilcarbamoil]-8-fluoro-2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ilideno}acético



4A. Éster etílico del ácido (8-fluoro-2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ilideno)acético

El fosfonoacetato de trietilo (480 μ l, 2,42 mmol) se agregó a una suspensión de hidruro de sodio (60%, 97 mg, 2,42 mmol) en THF (5 ml) mientras se enfriaba en un baño de hielo/agua. Después de 2 horas, se agregó la 8-fluoro-2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona y la mezcla se calentó a 50°C y se agitó durante 16 horas. La mezcla se enfrió, se agregó salmuera y la mezcla se evaporó. El EtOAc y salmuera se agregaron al residuo y se separaron. La capa orgánica se secó y se evaporó y el residuo se purificó por medio de la cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente éter de pet. al 100% hasta éter de pet.:EtOAc 90:10) para proporcionar un sólido de color verde identificado como el éster etílico del ácido (8-fluoro-2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ilideno)acético; rendimiento 50 mg, 18% y un sólido de color verde identificado como el éster etílico del ácido (8-fluoro-1,2-dihidroquinolin-4-il)acético; rendimiento 20 mg, 7%.

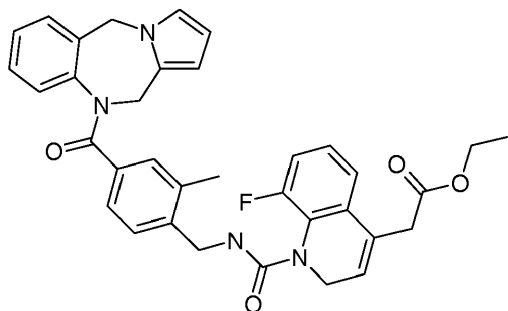
4B. Éster etílico del ácido {1-[4-(5H,11H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-10-carbonil)-2-metilbencilcarbamoil]-8-fluoro-2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ilideno}acético

Una mezcla del éster etílico del ácido (8-fluoro-2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ilideno)acético del Ejemplo 4A (50 mg, 0,21 mmol), cloroformiato de triclorometilo (28 μ l, 0,23 mmol), diisopropiletilamina (41 μ l, 0,23 mmol) y una espátula pequeña de carbón activado en tolueno (2 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. Después del enfriamiento, se agregó EtOAc y la mezcla se filtró a través de Celite® y se evaporó. El residuo se tomó en THF al cual se agregó una solución de la (4-aminometil-3-metilfenil)-(5H,11H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-10-il)metanona del Ejemplo G (77 mg, 0,23 mmol) y diisopropiletilamina (41 μ l, 0,23 mmol) en diclorometano (2 ml). La mezcla se agitó durante 18 horas, se evaporó y el residuo se purificó por medio de la cromatografía ultrarrápida sobre sílice (EtOAc:éter de pet., 20:80 a 50:50) para proporcionar un sólido de color blanco, rendimiento 4 mg (3%).

E.M.: calculada m/e- 592,7; encontrada [M+H]⁺- 593,2.

Ejemplo 5

Éster etílico del ácido {1-[4-(5H,11H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-10-carbonil)-2-metilbencilcarbamoil]-8-fluoro-1,2-dihidroquinolin-4-il}acético



Siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito para el Ejemplo 4B, el éster etílico del ácido (8-fluoro-1,2-dihidroquinolin-4-il)acético del Ejemplo 4A (20 mg, 0,085 mmol) se hizo reaccionar con cloroformiato de triclorometilo (11 μ l, 0,094 mmol) y (4-aminometil-3-metilfenil)-(5H,11H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-10-il)metanona del Ejemplo G (31 mg, 0,094 mmol). La purificación en sílice (EtOAc:éter de pet., 20:80 a 50:50) proporcionó un sólido de color blanco, rendimiento 4 mg (8%).

ES 2 339 786 T3

E.M.: calculada m/e- 592,7; encontrada $[M+H]^+$ - 593,2.

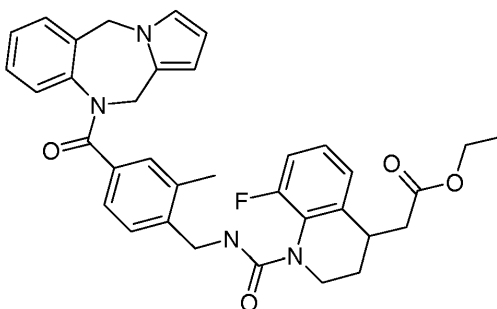
Ejemplo 6

5 *Éster etílico del ácido {1-[4-(5H,11H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-10-carbonil)-2-metilbencilcarbamoyl]-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il}acético*

10

15

20



25

30

A una mezcla (75 mg, 0,13 mmol) del éster etílico del ácido {1-[4-(5H,11H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-10-carbonil)-2-metilbencilcarbamoyl]-8-fluoro-2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ilideno}acético del Ejemplo 4 y el éster etílico del ácido {1-[4-(5H,11H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-10-carbonil)-2-metilbencilcarbamoyl]-8-fluoro-1,2-dihidroquinolin-4-il}acético del Ejemplo 5 se disolvió en metanol (50 ml). A la solución se agregó una cantidad catalítica de paladio al 10% sobre carbón y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 6 horas. La mezcla se filtró a través de Celite® y se evaporó. La mezcla se disolvió nuevamente en metanol (50 ml), se agregó una cantidad catalítica adicional de paladio al 10% sobre carbón y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. La mezcla se filtró y se evaporó para proporcionar un sólido de color blanco, rendimiento 74 mg (97%).

35

E.M.: calculada m/e- 594,7; encontrada $[M+H]^+$ - 595,2.

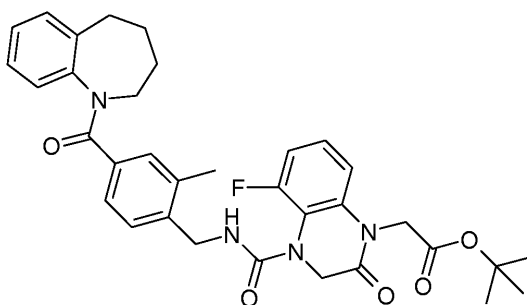
Ejemplo 7

40 *Éster *tert*-butílico del ácido {5-fluoro-4-[2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carbonil)-bencil-carbamoyl]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il}acético*

45

50

55



60

7A. *Éster *tert*-butílico del ácido (5-fluoro-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)acético*

65

A una solución de la 5-fluoro-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona del Ejemplo B (475 mg, 2,86 mmol) en THF (10 ml) se agregó hidruro de sodio (60%, 115 mg, 2,86 mg) mientras se enfriaba en un baño de hielo/agua. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 30 minutos y se enfrió en un baño de hielo/agua. Se agregó bromoacetato de *tert*-butilo (460 μ l, 2,86 mmol) y la mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Se agregó salmuera y la mezcla se evaporó *in vacuo*. El residuo se dividió entre salmuera y EtOAc y la capa orgánica se secó y se evaporó *in vacuo*. El residuo se purificó por medio de la cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente: EtOAc;éter de pet. 40:60) para proporcionar un sólido de color blanco; rendimiento 500 mg, 62%.

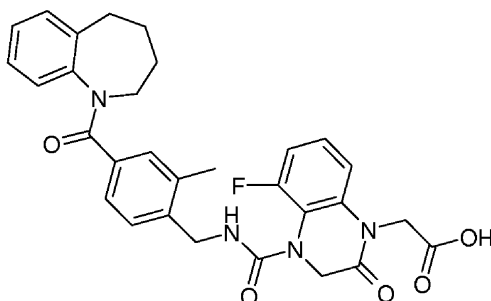
ES 2 339 786 T3

7B. Éster *terc*-butílico del ácido {5-fluoro-4-[2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*]azepin-1-carbonil)-bencil-carbamoil]-2-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinoxalin-1-il}acético

A una solución del éster *terc*-butílico del ácido (5-fluoro-2-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinoxalin-1-il)acético del Ejemplo 7A (84 mg, 0,30 mmol) en tolueno (4,0 ml) se agregó cloroformiato de triclorometilo (36 μ l, 0,30 mmol), diisopropiletilamina (54 μ l, 0,30 mmol) y una espátula completa de carbón activado. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas, se enfrió, se filtró a través de Celite®, se lavó con EtOAc y se evaporó *in vacuo*. El residuo se tomó en THF (3,0 ml) y se agregó a una solución de la (4-aminometil-3-metilfenil)-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*]azepin-1-il)metanona del Ejemplo F (85 mg, 0,29 mmol) en THF (3,0 ml) mientras se enfriaba en un baño de hielo/agua. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora y se evaporó *in vacuo*. El residuo se purificó por medio de la cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente EtOAc:éter de pet. 75:25) para proporcionar un sólido de color blanco; rendimiento 120 mg, 66%.

Ejemplo 8

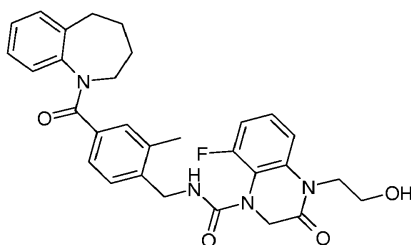
Ácido {5-fluoro-4-[2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*]azepin-1-carbonil)-bencilcarbamoil]-2-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinoxalin-1-il}acético



A una solución del éster *terc*-butílico del ácido {5-fluoro-4-[2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*]azepin-1-carbonil)-bencilcarbamoil]-2-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinoxalin-1-il}acético del Ejemplo 7B (105 mg, 0,175 mmol) en diclorometano (4,0 ml) se agregó ácido trifluoroacético (4,0 ml). La mezcla se agitó durante 1,5 horas, se evaporó *in vacuo* y se sometió a la destilación azeotrópica con tolueno para proporcionar un sólido de color blanco; rendimiento 95 mg, 100%.

Ejemplo 9

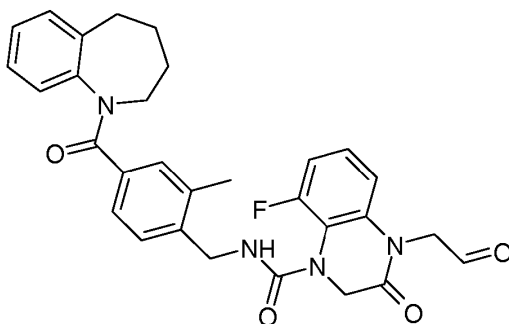
2-Metil-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*]azepin-1-carbonil)-bencilamida del ácido 8-fluoro-4-(2-hidroxietil)-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinoxalin-1-carboxílico



A una solución del ácido {5-fluoro-4-[2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*]azepin-1-carbonil)-bencil-carbamoil]-2-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinoxalin-1-il}acético del Ejemplo 8 (70 mg, 0,13 mmol) en THF (4,0 ml) se agregó *N*-metilmorfolina (18 μ l, 0,18 mmol). La solución se enfrió en un baño de hielo/agua y se agregó cloroformiato de isobutilo (23 μ l, 0,18 mmol). La mezcla se agitó en el baño de hielo/agua durante 1 hora, se filtró y se agregó a una solución de borohidruro de sodio (12 mg, 0,32 mmol) en agua (1,0 ml) en un baño de hielo/agua. La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó cloruro de amonio saturado (1 ml) y la mezcla se evaporó *in vacuo*. El residuo se tomó en agua y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó *in vacuo* para proporcionar un sólido de color blanco; rendimiento 56 mg, 81%.

Ejemplo 10

2-Metil-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carbonil)-bencilamida del ácido 8-fluoro-3-oxo-4-(2-oxoetil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-carboxílico

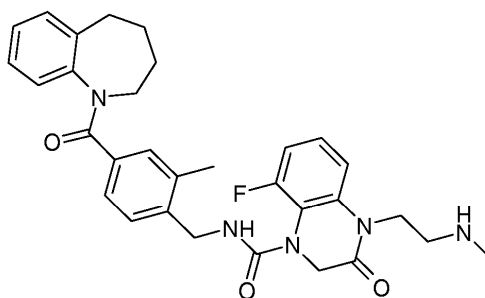


A una solución de la 2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carbonil)bencilamida del ácido 8-fluoro-4-(2-hidroxiethyl)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-carboxílico del Ejemplo 9 (105 mg, 0,20 mmol) en diclorometano (5 ml) se agregó periodinano Dess-Martin (100 mg, 0,24 mg). La mezcla se agitó durante 2 horas y se evaporó. El residuo se tomó en cloroformo y agua y se separó. La capa orgánica se secó y se evaporó. El residuo se purificó por medio de la cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente metanol:diclorometano 4:96) para proporcionar un sólido de color blanco: rendimiento 73 mg, 69%.

E.M.: calculada m/e- 528,59; encontrada $[M+H]^+$ - 529,4.

Ejemplo 11

2-Metil-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carbonil)-bencilamida del ácido 8-fluoro-4-(2-metilaminoetil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-carboxílico

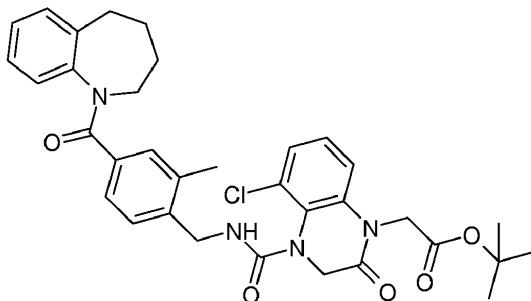


El clorhidrato de metilamina (68 mg, 1,0 mmol) se agregó a una solución de la 2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carbonil)bencilamida del ácido 8-fluoro-3-oxo-4-(2-oxoetil)-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-carboxílico del Ejemplo 10 (53 mg, 0,1 mmol) en metanol (4,0 ml) luego la mezcla se enfrió en un baño de hielo/agua. Se agregó diisopropiletilamina (185 μ l, 1,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Se agregó ácido acético (0,40 ml) y cianoborohidruro de sodio (6,3 mg, 0,1 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 horas, se diluyó con tolueno y se evaporó *in vacuo*. El residuo se dividió entre EtOAc y una solución saturada de carbonato ácido de sodio y se separó. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó *in vacuo*. El residuo se purificó por medio de la cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente diclorometano:metanol:triethylamina 95:4:1) para proporcionar un sólido de color blanco; rendimiento 22 mg, 41%.

E.M.: calculada m/e- 543,64; encontrada $[M+H]^+$ - 544,8.

Ejemplo 12

Éster *terc*-butílico del ácido {15-cloro-4-[2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carbonil)-bencil-carbamoil]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il}acético

12A. *terc*-Butil-(2-cloro-6-nitrofenil)amina

Una mezcla de 2,3-dicloronitrobenceno (5 g, 26 mmol), *terc*-butilamina (7,4 ml, 71 mmol) y etanol (2,5 ml) se calentó a 150°C en un tubo sellado durante 3 días. La mezcla se evaporó, el residuo se tomó en EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó y se evaporó para proporcionar un aceite de color amarillo; rendimiento 5,3 g, 90%.

12B. N*2*-*terc*-Butil-3-clorobenceno-1,2-diamina

Una solución de cloruro de titanio (III) (10% en peso en ácido clorhídrico al 20-30%, 120 ml, 78 mmol) se agregó gota a gota a una solución de *terc*-butil-(2-cloro-6-nitrofenil)-amina del Ejemplo 12A (5,7 g, 25 mmol) y acetato de sodio (112 g, 1,4 moles) en metanol (205 ml) y agua (63 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas, se agregó agua para disolver los sólidos restantes y el solvente orgánico se evaporó. La mezcla se neutralizó con carbonato ácido de sodio sólido y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron y se evaporaron para proporcionar un aceite de color naranja; rendimiento 4,7 g, 94%.

12C. 4-*terc*-Butil-5-cloro-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona

El bromuro de bromoacetilo (2,8 ml, 32 mmol) se agregó gota a gota a una solución de la N*2*-*terc*-butil-3-clorobenceno-1,2-diamina del Ejemplo 12B (4,1 g, 21 mmol) y diisopropiletilamina (11 ml, 63 mmol) en THF (75 ml) mientras se enfriaba a -78°C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 18 horas y el solvente se evaporó. Se agregó cloroformo y la mezcla se lavó con carbonato ácido de sodio, se secó y se evaporó. Al residuo se agregó acetonitrilo (90 ml), diisopropiletilamina (5,6 ml, 32 mmol) y yoduro de sodio (3,2 g, 21 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas, se enfrió y se evaporó. El residuo se tomó en cloroformo, se lavó con agua, se secó y se evaporó. El residuo se purificó por medio de la cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente éter de pet.:EtOAc 100:0 a 50:50) para proporcionar un sólido de color naranja; rendimiento 1,5 g, 29%.

12D. 5-Cloro-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona

La 4-*terc*-butil-5-cloro-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona del Ejemplo 12C (1,5 g, 6,1 mmol) se suspendió en ácido sulfúrico 2N (45 ml) y se agitó durante 18 horas. La mezcla se filtró y el material filtrado se neutralizó con carbonato ácido de sodio, se extrajo con EtOAc, se secó y se evaporó. El residuo se tomó en etanol (30 ml) y se enfrió en un baño de hielo/agua. Se agregó borohidruro de sodio (460 mg, 12 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó agua (1 ml) y la mezcla se evaporó. El residuo se trituroó con agua helada, se filtró, se lavó con agua helada y se secó *in vacuo* sobre pentóxido de fósforo para proporcionar un sólido de color naranja; rendimiento 550 mg, 49%.

12E. Éster *terc*-butílico del ácido (5-cloro-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)acético

Siguiendo el mismo procedimiento que aquel descrito para el Ejemplo 1C, la 5-cloro-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona del Ejemplo 12D (350 mg, 1,9 mmol) se hizo reaccionar con hidruro de sodio (60%, 84 mg, 2,1 mmol) y bromoacetato de *terc*-butilo (340 µl, 2,1 mmol). El producto se purificó por medio de la cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente éter de pet.:EtOAc 100:0 a 50:50) para proporcionar un sólido de color pardo; rendimiento 450 mg, 79%.

12F. Éster *terc*-butílico del ácido {5-cloro-4-[2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carbonil)-bencilcarbamoil]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il}acético

Siguiendo el mismo procedimiento que aquel descrito para 1D, el éster *terc*-butílico del ácido (5-cloro-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)acético del Ejemplo 12E (450 mg, 1,5 mmol) se trató con fosgeno (2,0 mmol) y diisopro-

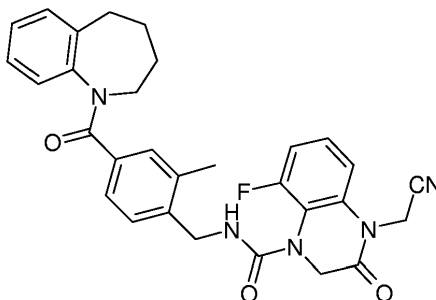
ES 2 339 786 T3

piletilamina (2,0 mmol) seguido por la (4-aminometil-3-metilfenil)-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*]azepin-1-il)metanona del Ejemplo F (450 mg, 1,5 mmol) y diisopropiletilamina (2,0 mmol). El producto se purificó por medio de la cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente éter de pet.:EtOAc, 100:0 a 50:50) para proporcionar un sólido de color rojo pálido; rendimiento 510 mg, 54%.

E.M.: calculada m/e- 617,15; encontrada [M+H]⁺- 617,2 (³⁵Cl).

Ejemplo 13

*2-Metil-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*]azepin-1-carbonil)-bencilamida del ácido 4-cianometil-8-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-carboxílico*



13A. (5-Fluoro-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)-acetonitrilo

El hidruro de sodio (60%, 84 mg, 2,1 mmol) se agregó a una solución de la 5-fluoro-3,4-1H-quinoxalin-2-ona del Ejemplo B (316 mg, 1,9 mmol) en THF (2,0 ml) mientras se enfriaba en un baño de hielo/agua. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Se agregó bromoacetonitrilo (146 μ l, 2,1 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 horas. Se agregó salmuera y la mezcla se evaporó *in vacuo*. El residuo se dividió entre EtOAc y agua, se separó y la fase orgánica se secó y se evaporó *in vacuo*. El residuo se purificó por medio de la cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente éter de pet. al 100% luego EtOAc:éter de pet. 20:80); rendimiento 183 mg, 47%

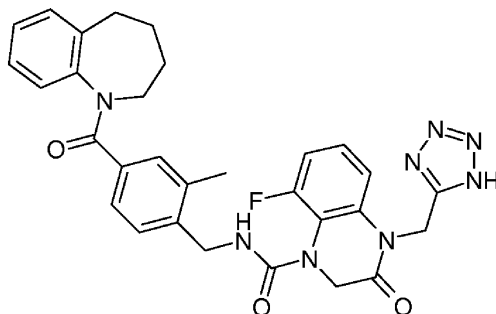
13B. 2-Metil-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*]azepin-1-carbonil)bencilamida del ácido 4-cianometil-8-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-carboxílico

A una solución del (5-fluoro-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)acetonitrilo del Ejemplo 13A (183 mg, 0,89 mmol) en THF (2 ml) se agregó una solución de fosgeno en tolueno (20%, 0,61 ml, 1,2 mmol) y diisopropiletilamina (200 μ l, 1,2 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas. A la mezcla se agregó una solución de la (4-aminometil-3-metilfenil)-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*]azepin-1-il)metanona del Ejemplo F (260 mg, 0,89 mmol) en THF (2 ml) y diisopropiletilamina (155 μ l, 0,89 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas y se evaporó *in vacuo*. El residuo se purificó por medio de la cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente EtOAc:éter de pet. 80:20 hasta EtOAc al 100%) para proporcionar un sólido de color blanco; rendimiento 268 mg, 57%.

E.M.: calculada m/e- 525,58; encontrada [M+H]⁺- 526,1.

Ejemplo 14

*2-Metil-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*]azepin-1-carbonil)bencilamida del ácido 8-fluoro-3-oxo-4-(1H-tetrazol-5-ilme-til)-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-carboxílico*



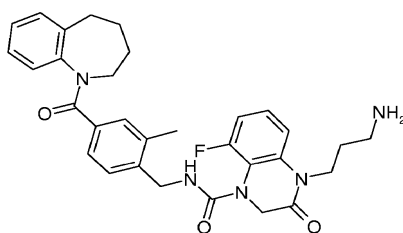
ES 2 339 786 T3

La azida de sodio (78 mg, 1,2 mmol) y cloruro de amonio (21 mg, 0,40 mmol) se agregaron a una solución de la 2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carbonil)-bencilamida del ácido 4-cianometil-8-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-carboxílico del Ejemplo 13 (210 mg, 0,40 mmol) en DMF (5 ml) y la mezcla se agitó a 100°C durante 18 horas. La mezcla se enfrió y se evaporó *in vacuo*. El residuo se purificó por medio de la cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente CHCl₃ al 100% hasta CHCl₃:metanol:triethylamina 97:2:1 hasta CHCl₃:metanol:triethylamina 94:4:2). El producto se dividió entre cloroformo y sulfato ácido de potasio, se separó y la fase orgánica se secó y se evaporó *in vacuo*; rendimiento 33 mg, 15%.

E.M.: calculada m/e- 568,61; encontrada [M+H]⁺- 569,1.

Ejemplo 15

2-Metil-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carbonil)bencilamida del ácido 4-(3-aminopropil)-8-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-carboxílico



15A. 1-(3-Aminopropil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona

El hidruro de sodio (60%, 48 mg, 1,2 mmol) se agregó a una solución de la 5-fluoro-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona del Ejemplo B (200 mg, 1,2 mmol) en DMF (3 ml) mientras que se enfriaba en un baño de hielo/agua. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos. Se agregó el éster *terc*-butilico del ácido (3-bromopropil)carbámico (290 mg, 1,2 mmol) y yoduro de sodio (180 mg, 1,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregó salmuera y la mezcla se evaporó *in vacuo*. El residuo se dividió entre EtOAc y salmuera, se separó y la fase orgánica se secó y se evaporó *in vacuo*. El residuo se purificó por medio de la cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente EtOAc:éter de pet. 50:50) para proporcionar una goma de color amarillo pálido; rendimiento 230 mg, 59%.

15B. Éster *terc*-butilico del ácido (3-{5-fluoro-4-[2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carbonil)-bencilcarbamoyl]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il}propil)carbámico

A una solución de la 1-(3-aminopropil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona del Ejemplo 15A (115 mg, 0,36 mmol) en THF (4 ml) se agregó una solución de fosgeno en tolueno (20%, 0,25 ml, 0,47 mmol) y diisopropiletilamina (85 µl, 0,47 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas. A la mezcla se agregó una solución de la (4-aminometil-3-metilfenil)-(2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-il)metanona del Ejemplo F (106 mg, 0,36 mmol) en THF (1 ml) y diisopropiletilamina (85 µl, 0,47 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas y se evaporó *in vacuo*. El residuo se purificó por medio de la cromatografía ultrarrápida en columna sobre sílice (eluyente EtOAc:éter de pet. 85:15) para proporcionar un sólido de color blanco; rendimiento 145 mg, 63%.

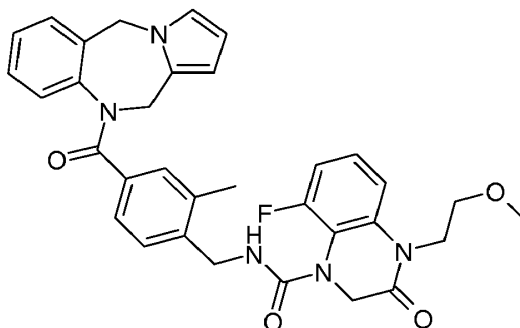
15C. 2-Metil-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carbonil)bencilamida del ácido 4-(3-aminopropil)-8-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-carboxílico

El éster *terc*-butilico del ácido (3-{5-fluoro-4-[2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carbonil)-bencilcarbamoyl]-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il}propil)carbámico del Ejemplo 15B (90 mg, 0,14 mmol) se agregó a una solución de HCl 4N/dioxano (10 ml) y la mezcla se agitó durante 0,5 horas. La mezcla se diluyó con tolueno, se evaporó *in vacuo* y se sometió a la destilación azeotrópica con tolueno para proporcionar un sólido de color amarillo pálido; rendimiento 82 mg, 100%.

E.M.: calculada m/e- 543,64; encontrada [M+H]⁺- 544,2.

Ejemplo 16

4-(5H,11H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-10-carbonil)-2-metilbencilamida del ácido 8-fluoro-4-(2-metoxietil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-carboxílico



16A. 5-Fluoro-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona

El hidruro de sodio (60%, 72 mg, 1,8 mmol) se agregó a una solución de la 5-fluoro-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona del Ejemplo B (300 mg, 1,8 mmol) en DMF (6,0 ml) mientras se enfriaba en un baño de hielo/agua. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 0,5 horas. La mezcla se enfrió en un baño de hielo/agua y se agregó el metil éter de 2-bromoetil (170 μ l, 1,8 mmol) y yoduro de sodio (140 mg, 0,9 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla se diluyó con salmuera y se evaporó *in vacuo*. El residuo se dividió entre EtOAc y salmuera y se separó. La fase orgánica se secó y se evaporó. El residuo se purificó por medio de la cromatografía con evaporación ultrarrápida (eluyente EtOAc:éter de pet. 55:45) para proporcionar una goma de color amarillo pálido; rendimiento 200 mg, 50%.

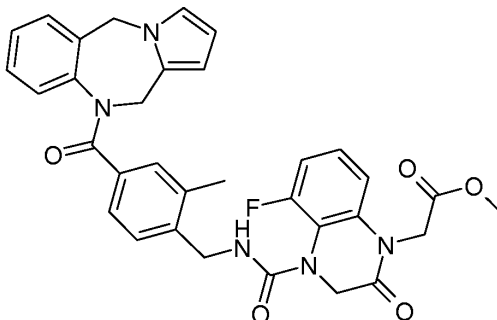
16B. 4-(5H,11H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-10-carbonil)-2-metilbencilamida del ácido 8-fluoro-4-(2-metoxietil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-carboxílico

A una solución de la 5-fluoro-1-(2-metoxietil)-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona del Ejemplo 16A (100 mg, 0,44 mmol) en tolueno (7,0 ml) se agregó el cloroformiato de triclorometilo (54 μ l, 0,45 mmol), diisopropiletilamina (81 μ l, 0,45 mmol) y una espátula completa de carbón activado. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite® y se evaporó. El residuo se tomó en THF (5,0 ml) y se agregó a una solución de la (4-aminometil-3-metilfenil)-(5H,11H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-10-il)metanona del Ejemplo G (145 mg, 0,44 mmol) en THF (5,0 ml) y diisopropiletilamina (81 μ l, 0,45 mmol) mientras que se enfriaba en un baño de hielo/agua. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 18 horas y se evaporó *in vacuo*. El residuo se purificó por medio de la cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente EtOAc:éter de pet. 90:10) para proporcionar un sólido de color blanquecino; rendimiento 200 mg, 78%.

E.M.: calculada m/e- 581,64; encontrada [M+H]⁺- 582,2.

Ejemplo 17

Éster metílico del ácido {4-[4-(5H,11H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-10-carbonil)-2-metilbencilcarbamoyl]-5-fluoro-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il}-acético



17A. Éster metílico del ácido (5-fluoro-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)acético

A una solución de la 5-fluoro-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona del Ejemplo B (150 mg, 0,90 mmol) en DMF (3,0 ml) se agregó hidruro de sodio (60%, 36 mg, 0,90 mmol) mientras que se enfriaba en un baño de hielo/agua. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 0,5 horas. La mezcla se enfrió nuevamente en un baño de hielo/agua y se agregó bromoacetato de metilo (85 ml, 0,90 mmol). La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Se agregó salmuera y la mezcla se evaporó *in vacuo*. El residuo se dividió entre EtOAc y salmuera y se separó. La fase orgánica se secó y se evaporó *in vacuo*. El residuo se purificó por medio de la cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente EtOAc:éter de pet. 40:60) para proporcionar un sólido de color blanco; rendimiento 140 mg, 65%.

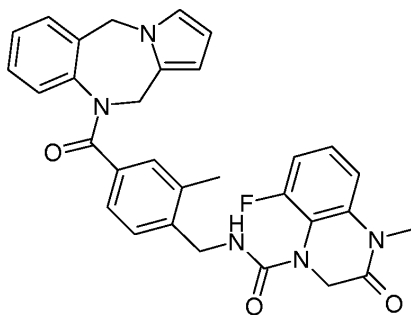
17B. Éster metílico del ácido {4-[4-(5H,11H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-10-carbonil)-2-metilbencilcarbamoil]-5-fluoro-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il}acético

A una solución del éster metílico del ácido (5-fluoro-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-il)acético del Ejemplo 17A (72 mg, 0,30 mmol) en tolueno (5,0 ml) se agregó cloroformiato de triclorometilo (36 ml, 0,30 mmol), diisopropiletilamina (54 ml, 0,30 mmol) y una espátula completa de carbón activado. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite® y se evaporó. El residuo se tomó en THF (4,0 ml) y se agregó a una solución de (4-aminometil-3-metilfenil)-(5H,11H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-10-il)metanona del Ejemplo G (99 mg, 0,30 mmol) en THF (4,0 ml) y diisopropiletilamina (54 ml, 0,30 mmol) mientras que se enfriaba en un baño de hielo/agua. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 18 horas y se evaporó *in vacuo*. El residuo se purificó por medio de la cromatografía ultrarrápida en columna sobre sílice (eluyente EtOAc:éter de pet. 75:25) para proporcionar un sólido de color blanco; rendimiento 61 mg, 34%.

E.M.: calculada m/e- 595,63; encontrada [M+H]⁺ - 596,2.

Ejemplo 18

4-(5H,11H-Benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-10-carbonil)-2-metil-bencilamida del ácido 8-fluoro-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-carboxílico



18A. 5-Fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona

A una solución de la 5-fluoro-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona del Ejemplo B (415 mg, 2,5 mmol) en THF (10 ml) se agregó hidruro de sodio (60%, 100 mg, 2,5 mmol) mientras que se enfriaba en un baño de hielo/agua. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 0,5 horas. La mezcla se enfrió nuevamente en un baño de hielo/agua y se agregó yodometano (156 ml, 2,5 mmol). La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 3 días. Se agregó salmuera y la mezcla se evaporó *in vacuo*. El residuo se dividió entre EtOAc y salmuera y se separó. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó *in vacuo*. El residuo se purificó por medio de la cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente EtOAc:éter de pet. 45:55) para proporcionar un sólido de color blanco; rendimiento 210 mg, 47%.

18B. 4-(5H,11H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-10-carbonil)-2-metilbencilamida del ácido 8-fluoro-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-carboxílico

A una solución de la 5-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona del Ejemplo 18A (72 mg, 0,40 mmol) en tolueno (4,0 ml) se agregó cloroformiato de triclorometilo (48 ml, 0,40 mmol), diisopropiletilamina (72 ml, 0,40 mmol) y una espátula completa de carbón activado. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió

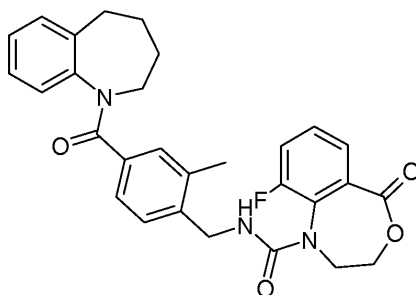
ES 2 339 786 T3

a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite® y se evaporó. El residuo se tomó en THF (3,0 ml) y se agregó a una solución de la (4-aminometil-3-metil-fenil)-(5*H*,11*H*-benzo[*e*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-10-il)metanona del Ejemplo G (119 mg, 0,36 mmol) en THF (5,0 ml) y diisopropiletilamina (72 ml, 0,40 mmol) mientras que se enfriaba en un baño de hielo/agua. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 1,5 horas y se evaporó *in vacuo*. El residuo se purificó por medio de la cromatografía ultrarrápida en columna sobre sílice (eluyente EtOAc:éter de pet. 85:15) para proporcionar un sólido de color amarillo pálido; rendimiento 112 mg, 58%.

E.M.: calculada m/e- 537,60; encontrada [M+H]⁺- 538,2.

Ejemplo 19

2-Metil-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*]azepin-1-carbonil)bencilamida del ácido 9-fluoro-5-oxo-2,3-dihidro-5*H*-benzo[*e*][1,4]oxazepin-1-carboxílico



19A. Ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-fluorobenzoico

Una solución de *terc*-butil-litio en pentano (1,7M, 34 ml, 58 mmol) se agregó con precaución a una solución del éster *terc*-butílico del ácido (2-fluoro-fenil)-carbámico mientras que se enfriaba a menos de -50°C. La mezcla se mantuvo a esta temperatura, se agitó durante 3 horas, luego se vertió en una suspensión espesa de THF y hielo seco. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se evaporó *in vacuo*. El residuo se tomó en agua y se lavó con éter dietílico. Una solución de sulfato ácido de potasio 0,3M se agregó hasta pH6 y se extrajo con cloroformo. Los extractos de cloroformo se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron y se redujeron para proporcionar un sólido de color blanco; rendimiento 2,7 g, 37%.

19B. Éster 2-(*terc*-butildimetilsilanilo)etílico del ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-fluorobenzoico

A una solución de carbonato de cesio (1,63 g, 5,0 mmol) en DMF (10 ml) se agregó el ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-fluoro-benzoico del Ejemplo 19A (1,15 g, 4,5 mmol), (2-bromoetoxi)-*terc*-butildimetilsilano (1,08 g, 4,5 ml) y yoduro de sodio (680 mg, 4,5 ml). La mezcla se calentó a 65°C durante 3 horas y se evaporó *in vacuo*. El residuo se dividió entre cloroformo y salmuera y la fase orgánica se secó y se evaporó *in vacuo*. El residuo se purificó por medio de la cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente EtOAc: éter de pet. 15:85) para proporcionar una goma incolora; rendimiento 1,1 g, 59%.

19C. Éster 2-hidroxietílico del ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-fluorobenzoico

A una solución del éster 2-(*terc*-butildimetilsilanilo)etílico del ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-fluorobenzoico del Ejemplo 19B (1,2 g, 2,9 mmol) en THF (25 ml) se agregó una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1,0M, 5,8 ml, 5,8 mmol) en THF mientras que se enfriaba en un baño de hielo/agua. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Se agregó una solución saturada de cloruro de amonio (20 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora y se evaporó *in vacuo*. El residuo se dividió entre cloroformo y agua y la fase orgánica se secó y se evaporó *in vacuo*. El residuo se purificó por medio de la cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente EtOAc:éter de pet. 90:10) para proporcionar una goma incolora; rendimiento 180 mg, 21%.

19D. Éster *terc*-butílico del ácido 9-fluoro-5-oxo-2,3-dihidro-5*H*-benzo[*e*][1,4]oxazepin-1-carboxílico

La fosfina de trifenilo (204 mg, 0,78 mmol) y el dietilazodicarboxilato del Ejemplo 19C (136 mg, 0,78 mmol) se agregaron a una solución de 2-hidroxi-etil éster del ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-fluoro-benzoico (180 mg, 0,60 mmol) en THF (6,0 ml) mientras que se enfriaba en un baño de hielo/agua. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 3 días y se evaporó *in vacuo*. El residuo se purificó por medio de la cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente EtOAc:éter de pet. 70:30 luego nuevamente con EtOAc:éter de pet. 40:60) para proporcionar un sólido de color blanco; rendimiento 50 mg, 30%.

19E. 9-Fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]oxazepin-5-ona; clorhidrato

El éster *terc*-butílico del ácido 9-fluoro-5-oxo-2,3-dihidro-5H-benzo[e][1,4]oxazepin-1-carboxílico del Ejemplo 19D (50 mg, 0,18 mmol) se agregó a una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4N, 3 ml) y se agitó durante 1 hora. La mezcla se diluyó con tolueno, se evaporó *in vacuo* y se sometió a la destilación azeotrópica con tolueno para proporcionar un sólido de color blanco; rendimiento 35 mg, 90%.

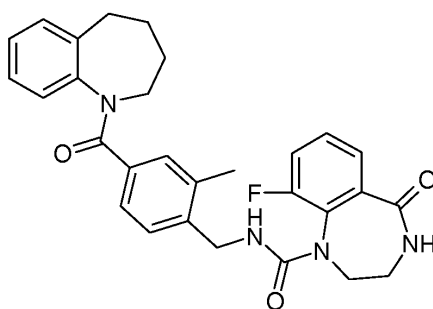
19F. 2-Metil-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carbonil)bencilamida del ácido 9-fluoro-5-oxo-2,3-dihidro-5H-benzo[e][1,4]oxazepin-1-carboxílico

A una solución de la 9-fluoro-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]oxazepin-5-ona; clorhidrato del Ejemplo 19E (22 mg, 0,12 mmol) en tolueno (3,0 ml) se agregó cloroformiato de triclorometilo (15 ml, 0,12 mmol), diisopropiletilamina (22 ml, 0,12 mmol) y una espátula completa de carbón activado. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite® y se evaporó. El residuo se tomó en THF (2,0 ml) y se agregó a una solución de (4-aminometil-3-metilfenil)-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo-[b]azepin-1-il)metanona del Ejemplo F (35 mg, 0,12 mmol) en THF (2,0 ml) y diisopropiletilamina (22 ml, 0,12 mmol) mientras que se enfriaba en un baño de hielo/agua. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 2 horas y se evaporó *in vacuo*. El residuo se purificó por medio de la cromatografía ultrarrápida en columna sobre sílice (eluyente EtOAc:éter de pet. 80:20) para proporcionar un sólido de color blanco; rendimiento 12 mg, 20%.

E.M.: calculada m/e- 501,6; encontrada [M+H]⁺- 502,3.

Ejemplo 20

2-Metil-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carbonil)bencilamida del ácido 9-fluoro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[e][1,4]diazepin-1-carboxílico

20A. Éster metílico del ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-fluorobenzoico

A una suspensión de carbonato de cesio (1,3 g, 4,0 mmol) en DMF (5,0 ml) se agregó el ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-fluorobenzoico del Ejemplo 19A (890 mg, 3,5 mmol) y yodometano (230 ml, 3,8 mmol). La mezcla se agitó durante 18 horas y se evaporó *in vacuo*. El residuo se dividió entre EtOAc y salmuera y la capa orgánica se secó y se evaporó *in vacuo*. El residuo se purificó por medio de la cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente EtOAc:éter de pet. 25:75) para proporcionar un sólido de color blanco; rendimiento 680 mg, 72%.

20B. Ácido 2-[(2-benciloxicarbonilaminoetil)-*terc*-butoxicarbonilamino]-3-fluorobenzoico

El hidruro de sodio (60%, 120 mg, 3,0 mmol) se agregó a una solución del éster metílico del ácido 2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-fluorobenzoico del Ejemplo 20A (750 mg, 2,8 mmol) en DMF (8,0 ml) mientras que se enfriaba en un baño de hielo/agua. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Se agregó el éster bencilico del ácido (2-bromoetil)carbámico (360 mg, 2,8 mmol) y yoduro de sodio (420 mg, 2,8 mmol) y la mezcla se calentó a 65°C durante 18 horas. La mezcla se enfrió y se evaporó *in vacuo*. El residuo se dividió entre EtOAc y salmuera y la capa orgánica se secó y se evaporó *in vacuo*. El residuo se purificó por medio de la cromatografía ultrarrápida sobre sílice (EtOAc:éter de pet. 30:70) para proporcionar una goma incolora; rendimiento 340 mg, 27%.

20C. Éster *terc*-butílico del ácido 9-fluoro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[e][1,4]diazepin-1-carboxílico

Una solución del ácido 2-[(2-benciloxicarbonilaminoetil)-*terc*-butoxicarbonil-amino]-3-fluorobenzoico del Ejemplo 20B (390 mg, 0,87 mmol), paladio al 10%/carbono (~100 mg) y ácido acético (1,0 ml) en metanol (25 ml) se hidrogenó a presión atmosférica durante 1,5 horas. La mezcla se filtró, se evaporó *in vacuo* y se sometió a la destilación azeotrópica con tolueno. El residuo se tomó en una mezcla de IPA y ácido acético (90:10, 35 ml) y se calentó a

ES 2 339 786 T3

reflujo durante 4 horas. La mezcla se enfrió, se evaporó *in vacuo* y se sometió a la destilación azeotrópica con tolueno para proporcionar un sólido de color blanco; rendimiento 250 mg, 100%.

20D. 9-Fluoro-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[e][1,4]diazepin-5-ona; clorhidrato

El éster *terc*-butílico del ácido 9-fluoro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[e][1,4]diazepin-1-carboxílico del Ejemplo 20C (245 mg, 0,88 mmol) se agregó a una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4N, 10 ml) y se agitó durante 1 hora. La mezcla se diluyó con tolueno, se evaporó *in vacuo* y se sometió a la destilación azeotrópica con tolueno para proporcionar un sólido de color blanco; rendimiento 170 mg, 90%.

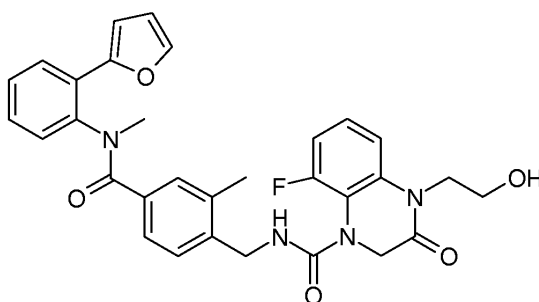
20E. 2-Metil-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-1-carbonil)bencilamida del ácido 9-fluoro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[e][1,4]diazepin-1-carboxílico

A una solución de la 9-fluoro-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[e][1,4]diazepin-5-ona; clorhidrato del Ejemplo 20D (20 mg, 0,11 mmol) en tolueno (3,0 ml) se agregó cloroformiato de triclorometilo (14 ml, 0,11 mmol), diisopropiletilamina (20 ml, 0,11 mmol) y una espátula completa de carbón activado. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite® y se evaporó. El residuo se tomó en THF (2,0 ml) y se agregó a una solución de la (4-aminometil-3-metilfenil)-(2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-1-il)metanona del Ejemplo F (32 mg, 0,11 mmol) en THF (2,0 ml) y diisopropiletilamina (20 ml, 0,11 mmol) mientras que se enfriaba en un baño de hielo/agua. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 2 horas y se evaporó *in vacuo*. El residuo se purificó por medio de la cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente metanol:CH₂Cl₂ 4:96) para proporcionar un sólido de color blanco; rendimiento 6 mg, 11%.

E.M.: calculada m/e- 500,6; encontrada [M+H]⁺- 501,4.

Ejemplo 21

4-[(2-furan-2-ilfenil)metilcarbamoil]-2-metil-bencilamida del ácido 8-fluoro-4-(2-hidroxietil)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-quinoxalin-1-carboxílico



21A. 2-Furan-2-ilfenilamina

A una solución de 2-bromoanilina (137 mg, 0,80 mmol) en THF (4,0 ml) se agregó ácido 2-furanborónico (89 mg, 0,80 mmol), tetrakis-(trifenilfosfina)paladio (0) (92 mg, 0,08 mmol) y una solución de carbonato de sodio (2M, 2,0 ml, 4,0 mmol). La mezcla se calentó en un tubo sellado utilizando un reactor de microondas (20W) a 130°C durante 25 minutos. Este procedimiento se llevó a cabo 5 veces y las mezclas de reacción se combinaron. La mezcla se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron *in vacuo*. El residuo se purificó por medio de la cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente éter de pet.:EtOAc 85:15) para proporcionar un aceite de color pardo; rendimiento 211 mg, 33%.

21B. 4-Ciano-N-(2-furan-2-ilfenil)-3-metilbenzamida

A una solución del ácido 4-ciano-3-metilbenzoico del Ejemplo C (187 mg, 1,16 mmol) en tolueno (10 ml) se agregó cloruro de tionilo (425 ml, 5,8 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas, se enfrió, se evaporó *in vacuo* y se sometió a la destilación azeotrópica con tolueno. El residuo se tomó en CH₂Cl₂ (5,0 ml) y se agregó a una solución de 2-furan-2-il-fenilamina del Ejemplo 21A (185 mg, 1,16 mmol) y trietilamina (324 ml, 2,32 mmol) en CH₂Cl₂ (5,0 ml). La mezcla se agitó durante 18 horas, se dividió entre agua y cloroformo y se separó. Las capas orgánicas se secaron y se evaporaron *in vacuo*. El residuo se purificó por medio de la cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente éter de pet.:EtOAc 80:20) para proporcionar un sólido de color amarillo; sólido de color amarillo 233 mg, 66%.

ES 2 339 786 T3

21C. 4-Ciano-*N*-(2-furan-2-ilfenil)-3,*N*-dimetil-benzamida

A una solución de la 4-ciano-*N*-(2-furan-2-ilfenil)-3-metilbenzamida del Ejemplo 21B (222 mg, 0,734 mmol) en DMF (8,0 ml) se agregó hidruro de sodio (60%, 44 mg, 1,10 mmol) mientras que se enfriaba en un baño de hielo/agua. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 45 minutos. Se agregó yodometano (68 ml, 1,10 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 horas. La mezcla se evaporó *in vacuo* y el residuo se tomó en EtOAc, se lavó con salmuera, se secó y se evaporó *in vacuo*. El residuo se purificó por medio de la cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente éter de pet.:EtOAc 80:20) para proporcionar un sólido de color pardo; rendimiento 198 mg, 85%.

21D. 4-Aminometil-*N*-(2-furan-2-ilfenil)-3,*N*-dimetilbenzamida

A una solución de la 4-ciano-*N*-(2-furan-2-ilfenil)-3,*N*-dimetilbenzamida del Ejemplo 21C (198 mg, 0,626 mmol) en metanol (10 ml) se agregó hexahidrato de cobalto (II) (300 mg, 1,25 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de hielo/agua y se agregó en porciones borohidruro de sodio (237 mg, 6,26 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se agregó una solución de amoníaco (4,0 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos, se filtró a través de Celite® y se evaporó *in vacuo*. El residuo se tomó en cloroformo y salmuera, se filtró a través de Celite®, se separó y la capa orgánica se secó y se evaporó *in vacuo* para proporcionar un sólido de color blanco; rendimiento 200 mg, 100%.

21E. 1-[2-(*tert*-Butildimetilsilanilo)etil]-5-fluoro-3,4-dihidro-1*H*-quinoxalin-2-ona

El hidruro de sodio (60%, 128 mg, 3,2 mmol) se agregó a una solución de la 5-fluoro-3,4-dihidro-1*H*-quinoxalin-2-ona del Ejemplo B (530 mg, 3,2 mmol) mientras que se enfriaba en un baño de hielo/agua. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos. Se agregó el (2-bromoetoxi)-*tert*-butildimetilsilano (789 mg, 3,3 mmol) y yoduro de sodio (495 mg, 3,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 horas. Se agregó salmuera y la mezcla se evaporó *in vacuo*. El residuo se tomó en EtOAc y salmuera, se separó y la capa orgánica se secó y se evaporó *in vacuo*. El residuo se purificó por medio de la cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente EtOAc:éter de pet. 40:60) para proporcionar un sólido de color amarillo pálido; rendimiento 600 mg, 58%.

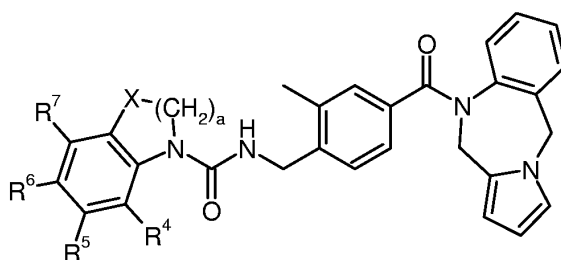
21F. 4-[(2-furan-2-ilfenil)metilcarbamoil]-2-metilbencil-amida del ácido 4-[2-(*tert*-butildimetilsilanilo)etil]-8-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinoxalin-1-carboxílico

Una solución de la 1-[2-(*tert*-butildimetilsilanilo)etil]-5-fluoro-3,4-dihidro-1*H*-quinoxalin-2-ona del Ejemplo 21E (1,10 mg, 0,34 mmol) y diisopropiletilamina (77 ml, 0,44 mmol) en THF (8,0 ml) y una solución de fosgeno en tolueno (20%, 233 ml, 0,44 mmol) se agitaron juntos durante 2 horas. Se agregó una solución de la 4-aminometil-*N*-(2-furan-2-ilfenil)-3,*N*-dimetilbenzamida del Ejemplo 21D (108 mg, 0,34 mmol) y diisopropiletilamina (77 ml, 0,44 mmol) en THF (5,0 ml) y la mezcla se agitó durante 18 horas y se evaporó *in vacuo*. El residuo fue directamente al siguiente paso de la síntesis descrito en el Ejemplo 21G.

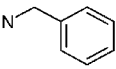
21G. 4-[(2-Furan-2-ilfenil)metilcarbamoil]-2-metil-bencilamida del ácido 8-fluoro-4-(2-hidroxietil)-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinoxalin-1-carboxílico

A una solución de la 4-[(2-furan-2-ilfenil)metil-carbamoil]-2-metilbencilamida del ácido 4-[2-(*tert*-butildimetilsilanilo)etil]-8-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinoxalin-1-carboxílico del Ejemplo 21F (0,34 mmol) en THF (5,0 ml) se agregó una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1,0 M, 1,0 ml, 1,0 mmol) mientras que se enfriaba en un baño de hielo/agua. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 días. La mezcla se evaporó *in vacuo* y el residuo se tomó en CH₂Cl₂ y se lavó con una solución de cloruro de amonio. La fase orgánica se secó y se evaporó *in vacuo* y el residuo se purificó por medio de la cromatografía ultrarrápida sobre sílice (eluyente CHCl₃:metanol 95:5) para proporcionar un sólido de color blanco; rendimiento 120 mg, 64%.

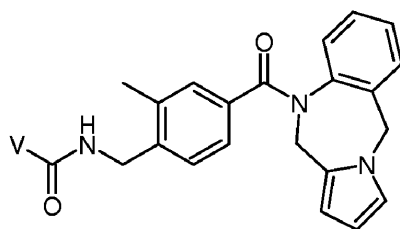
Siguiendo los procedimientos anteriores, también se prepararon los siguientes compuestos.



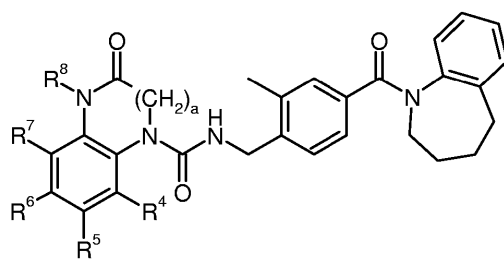
ES 2 339 786 T3

Ej.	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	a	EM (MH ⁺)
22	CH ₂	H	H	H	H	1	477,1
23	CH ₂	F	H	H	H	1	495,2
24	CH ₂	H	H	H	H	2	491,2
25	CH ₂	CH ₃	H	H	H	2	505,2
26	CH ₂	H	CH ₃	H	H	2	505,2
27	CH ₂	H	H	CH ₃	H	2	505,2
28	CH ₂	OCH ₃	H	H	H	2	521,1
29	CH ₂	Cl	H	H	H	2	525,2
30	CH ₂	H	H	Cl	H	2	525,1
31	CH ₂	H	H	H	Cl	2	525,2
32	O	H	H	H	H	2	492,6
33	O	F	H	H	H	2	511,2
34	O	H	Cl	H	H	2	527,1
35	O	H	CH ₃	H	H	2	507,2
36	S	H	H	H	H	2	509,1
37	C=O	H	H	H	H	3	643,3
38	C=O	F	H	H	H	2	522,9
39	NCH ₃	Cl	H	H	H	2	540,2
40	NCH ₃	F	H	H	H	2	524,2
41	NCH ₃	F	F	H	H	2	542,2
42	NCH ₂ CH ₃	F	H	H	H	2	538,0
43	CH ₂	F	H	H	H	2	509,2
44	CH ₂	F	H	F	H	2	527,2
45	CH ₂	F	F	F	H	2	545,2
46	CH ₂	F	F	F	F	2	563,2
47	NH	F	H	H	H	2	510,2
48	NC(=O)CH ₂ OCH ₃	F	H	H	H	2	582,2
49	NC(=O)CH ₂ CH ₂ OCH ₃	F	H	H	H	2	596,2
50	NCH ₂ CH ₂ OH	F	H	H	H	2	554,2
51	NCH ₂ COOC(CH ₃) ₃	F	H	H	H	2	624,1
52		F	H	H	H	2	600,3

ES 2 339 786 T3

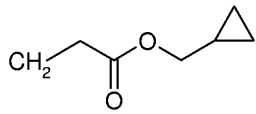


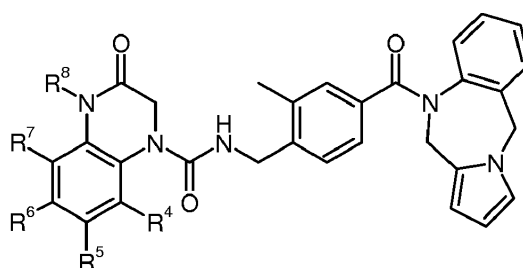
Ej.	V	EM (MH ⁺)
53		494,1
54		543,2
55		564,2



Ej.	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	a	EM (MH ⁺)
56	Cl	H	H	H	CH ₂ CH ₂ OH	1	547,2
57	Cl	H	H	H	CH ₂ COOH	1	561,1
58	F	F	H	H	CH ₂ CH ₂ OH	1	549,2
59	F	F	H	H	CH ₂ COOH	1	563,2
60	F	F	H	H	CH ₂ COOC(CH ₃) ₃	1	619,2
61	F	H	H	H	H	1	487,0

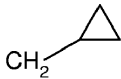
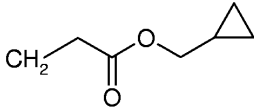
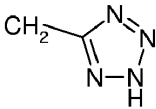
ES 2 339 786 T3

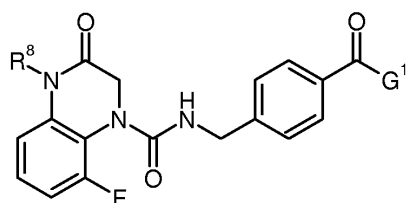
62	F	H	H	H	H	2	501,2
63	F	H	H	H	CH ₂ COOCH ₃	1	559,2
64	F	H	H	H		1	599,2
65	F	H	H	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	1	545,1
66	F	H	H	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃	1	559,1
67	F	H	H	H	CH ₂ CH ₂ OCOCH ₃	1	573,0
68	F	H	H	H	CH ₂ CH ₂ NH ₂	1	530,2
69	F	H	H	H	CH ₂ CH ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂	1	586,3
70	F	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCOCH ₃	1	587,1
71	F	H	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	1	542,7
72	F	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	1	544,4

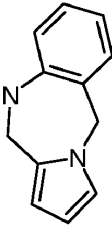
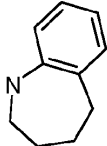


Ej.	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	EM (MH ⁺)
73	Cl	H	H	H	H	540,2
74	F	F	H	H	CH ₂ CH ₂ OH	586,1
75	F	F	H	H	CH ₂ COOH	600,2
76	F	F	H	H	CH ₂ COOC(CH ₃) ₃	656,1
77	F	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	582,1
78	F	H	H	H	CH ₂ CH ₂ COOH	596,2
79	F	H	H	H	CH ₂ CH ₂ COOCH ₂ CH ₃	624,2
80	F	F	H	H	CH ₃	556,1
81	F	H	H	H	H	524,2
82	F	F	H	H	H	542,1
83	F	F	F	H	H	560,2
84	F	H	H	H	CH ₂ CON(CH ₃) ₂	609,2
85	F	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCOCH ₃	624,2

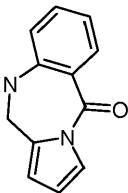
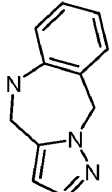
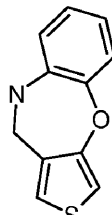
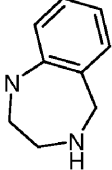
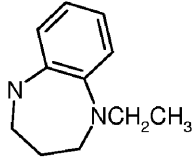
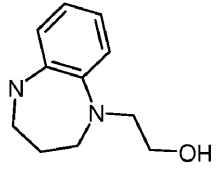
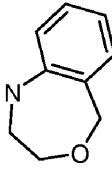
ES 2 339 786 T3

86	F	H	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$	596,1
87	F	H	H	H	CH_2OCH_3	568,0
88	F	H	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	568,1
89	F	H	H	H	CH_2COOH	582,2
90	F	H	H	H	$\text{CH}_2\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$	638,1
91	H	H	H	H		578,1
92	F	H	H	H		636,3
93	F	H	H	H		606,4
94	F	H	H	H	CH_2CH_3	552,2
95	F	H	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	567,4
96	F	H	H	H	CH_2CN	563,2

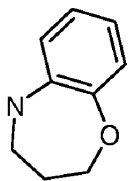


Ej.	R^8	G^1	EM (MH^+)
97	H_3C		524,2
98	H		475,3

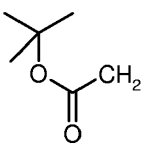
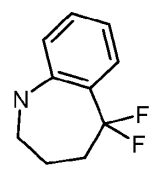
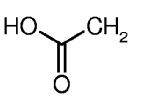
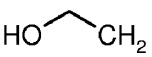
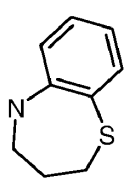
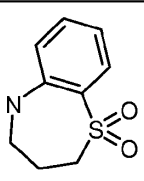
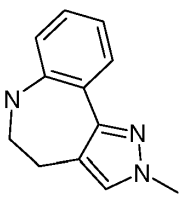
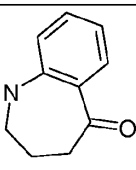
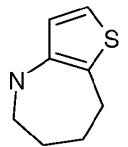
ES 2 339 786 T3

5	99	H ₃ C		552,2
10	100	H ₃ C		539,2
15	101	H ₃ C		557,1
20	102	H ₃ C		502,1
25	103	H ₃ C		530,2
30	104	H		532,4
35	105	H ₃ C		503,1
40				
45				
50				
55				
60				
65				

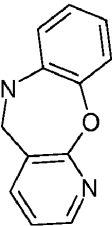
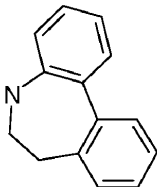
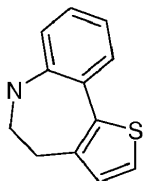
ES 2 339 786 T3

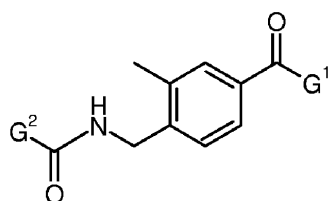
106	<chem>H3C</chem>		503,2
107	<chem>HOCH2CH2</chem>		547,2
108	<chem>HOCH2COCH2</chem>		561,1
109	<chem>CH3CH2OCH2COCH2</chem>		589,2
110	<chem>C1CC1CH2</chem>		543,1
111	<chem>CH3OCH2CH2</chem>		547,1
112	<chem>HOCH2CH2</chem>		533,2
113	<chem>HOCH2COCH2</chem>		547,2
114	<chem>CH3OCH2COCH2</chem>		561,3
115	<chem>CC(C)(C)OC(=O)CH2</chem>		
116	<chem>H2NCH2CH2</chem>		532,0
117	<chem>C1=NN=CN=C1</chem>		571,2
118	<chem>NCCH2</chem>		528,1
119	<chem>CH3NHCH2COCH2</chem>		560,2
120	<chem>(CH3)2NCH2COCH2</chem>		574,2

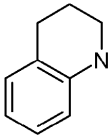
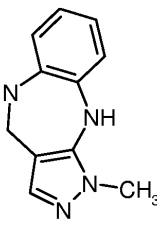
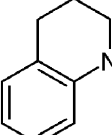
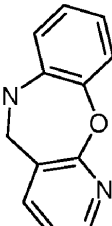
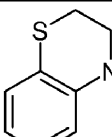
ES 2 339 786 T3

	121	H		523,3
5	122			637,3
10	123			581,3
15	124			567,4
20	125	H		503,4
25	126	H		505,3
30	127	H		537,3
35	128	H		539,4
40	129	H		501,4
45	130	H		493,3
50				
55				
60				
65				

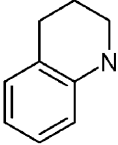
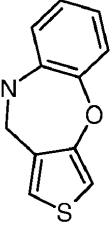
ES 2 339 786 T3

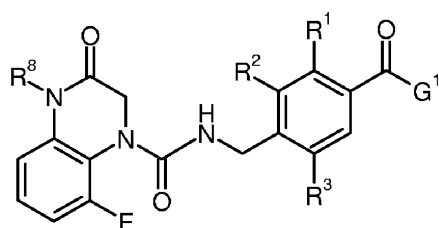
131	H		538,4
132	H		535,6
133	H		541,1

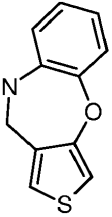
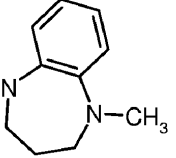


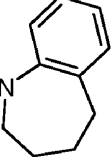
Ej.	G ²	G ¹	EM (MH ⁺)
134			
135			
136			

ES 2 339 786 T3

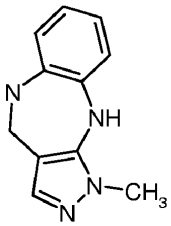
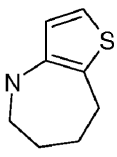
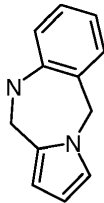
137			510,2
-----	---	--	-------

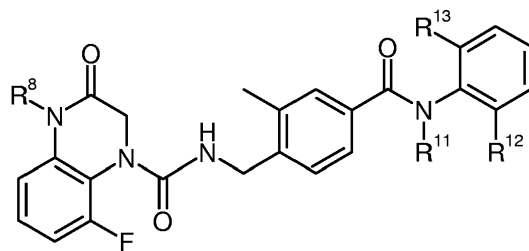


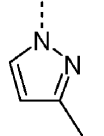
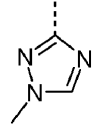
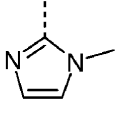
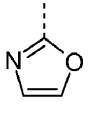
Ej.	R ⁸	R ¹	R ²	R ³	G ¹	EM (MH ⁺)
138	H	H	Cl	H		563,2
139	H	H	Cl	H		522,3

140	H	H	CH ₂ CH ₃	H		501,4
141	H	CH ₃	H	H		487,4
142	H	H	Cl	H		507,3
143	H	CH ₃	H	CH ₃		501,4
144	H	H	H	H		475,3

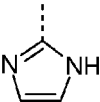
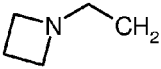
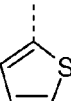
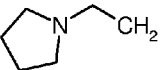
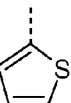
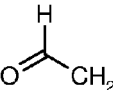
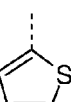
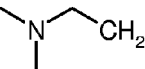
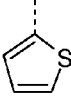
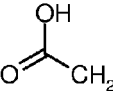
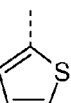
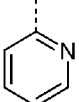
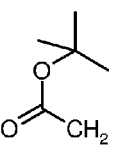
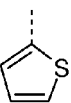
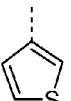
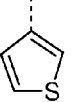
ES 2 339 786 T3

145	H	H	CH ₂ CH ₃	H		554,3
146	H	H	Cl	H		513,3
147	CH ₃	H	H	H		524,2

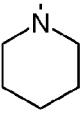
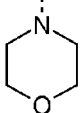
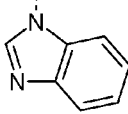
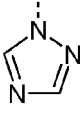
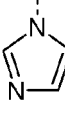


Ej.	R ⁸	R ¹¹	R ¹²	R ¹³	EM (MH ⁺)
148	H	CH ₃		H	527,3
149	H	CH ₃		H	528,6
150	H	CH ₃		H	527,7
151	H	CH ₃		H	514,4

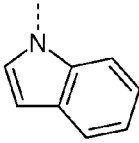
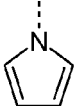
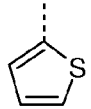
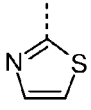
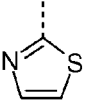
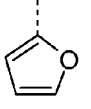
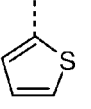
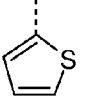
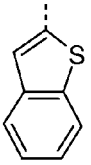
ES 2 339 786 T3

5	152	H	CH ₃		H	513,1
10	153		CH ₃		H	612,3
15	154		CH ₃		H	586,3
20	155		CH ₃		H	626,4
25	156		CH ₃		H	571,1
30	157		CH ₃		H	600,1
35	158		CH ₃		H	587,1
40	159	H	CH ₃		H	524,1
45	160		CH ₃		H	643,1
50	161	HOCH ₂ CH ₂	CH ₃		H	573,4
55	162	H	CH ₃		H	529,4

ES 2 339 786 T3

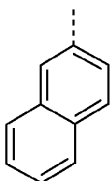
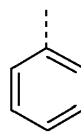
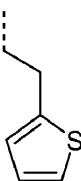
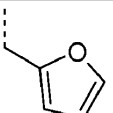
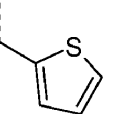
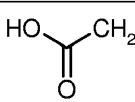
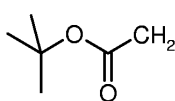
163	<chem>HOCH2CH2</chem>			H	599,3
164	H	<chem>CH3</chem>	<chem>CH2CH2CH3</chem>	H	475,3
165	H	<chem>CH3</chem>		H	515,6
166	H	<chem>CH3</chem>	<chem>CH2OH</chem>	H	477,6
167	<chem>HOCH2CH2</chem>		<chem>CH2CH2CH3</chem>	H	559,7
168	H	<chem>CH3</chem>	<chem>CHO</chem>	H	475,4
169	H		<chem>CH3</chem>	H	529,3
170	H			H	555,3
171	H	<chem>CH3</chem>		H	530,4
172	H	<chem>CH3</chem>		H	532,4
173	H	<chem>CH3</chem>		H	563,4
174	H	<chem>CH3</chem>		H	514,3
175	H	<chem>CH3</chem>		H	513,3

ES 2 339 786 T3

5	176	H	CH ₃		H	562,3
10	177	H	CH ₃		H	512,3
15	178	H	CH(CH ₃) ₂		H	557,3
20	179	HO-CH ₂	CH ₃		H	574,3
25	180	H		CH ₃	H	487,3
30	181	H	CH ₃		H	530,2
35	182	H	CH ₃		H	513,3
40	183	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	H	491,3
	184	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	489,4
	185	H	CH ₃	Br	H	525,5
45	186	HO-CH ₂	CH ₃		H	573,2
50	187	H	CH ₃	NH ₂	H	462,3
55	188	H	CH ₃		H	529,4
60	189	H	CH ₃		H	579,3

65

ES 2 339 786 T3

5	190	H	CH ₃		H	573,4
10	191	H	CH ₃		H	523,4
15	192	H		CH ₃	H	557,3
20	193	H		CH ₃	H	527,4
25	194	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	475,2
30	195	H		CH ₃	H	543,3
35	196	H	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	475,3
	197	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	489,4
40	198	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	475,5
	199	H	COOH	CH ₃	H	491,6
	200	H	COOCH ₃	CH ₃	H	505,7
45	201	HO-CH ₂	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	533,7
	202	HO-CH ₂	CH ₃	CH ₃	H	505,6
50	203		CH ₃	CH ₃	H	519,6
55	204		CH ₃	CH ₃	H	575,5
60	205	H	CH ₃	CH ₃	H	461,6
	206	HO-CH ₂	CH ₃	N(CH ₃) ₂	H	534,6

65

ES 2 339 786 T3

207		CH ₃	N(CH ₃) ₂	H	548,6
208		CH ₃	N(CH ₃) ₂	H	604,6
209	H	CH ₃	N(CH ₃) ₂	H	489,9
210	H	CH ₃		F	547,4
211	H	CH ₃	CHF ₂	H	497,3
212	H	CH ₃	CH(OCH ₃) ₂	H	
213	H	CH ₃		H	606,3
214	H	CH ₃		H	591,4
215	H		CH ₃	H	567,3
216	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	CH ₃	H	504,3
217	H		CH ₃	H	561,3
218	H	CH ₃		H	586,4
219	H	CH ₃		H	572,5

Ejemplo 220

Determinación de la actividad agonista del receptor de V₂ in vitro

- 5 La actividad agonista del receptor de V₂ se determinó para todos los compuestos y todos los compuestos de la invención causan una activación celular significativa en concentraciones de 30 μ M o menos. Los compuestos preferidos causan una activación significativa en concentraciones de 300 nM o menos y pueden inducir el mismo efecto máximo como AVP.

10

Ejemplo 221

Composición farmacéutica para comprimidos

- 15 Los comprimidos que contienen 100 mg del compuesto del Ejemplo 43 como el agente activo se prepararon a partir de lo siguiente:

20	Compuesto del Ejemplo 43	200,0 g
	Almidón de maíz	71,0 g
	Hidroxipropilcelulosa	18,0 g
25	Carboximetilcelulosa de calcio	13,0 g
	Estearato de magnesio	3,0 g
	Lactosa	195,0 g
30	<i>Total</i>	<i>500,0 g</i>

Los materiales se combinan y entonces se presionan para proporcionar 2000 comprimidos de 250 mg, cada uno que contiene 100 mg del compuesto del Ejemplo 43.

- 35 Los Ejemplos anteriores demuestran que los compuestos dentro del alcance de la invención se preparan fácilmente utilizando técnicas químicas convencionales y que estos compuestos tienen las propiedades biológicas que se esperarían de los agonistas del receptor de V₂. De esta manera, es claro que éstos pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades humanas que se pueden tratar actualmente con desmopresina, tales como diabetes insípida central, enuresis nocturna y nocturia. Además, se ha sugerido que los antidiuréticos tales como desmopresina pueden ser útiles en ciertos tipos de incontinencia urinaria. Estos argumentos también se extenderían a los compuestos de la presente invención.

- 40 La desmopresina también se utiliza en el tratamiento de ciertos trastornos de coagulación. Existe buena evidencia para sugerir que esta acción también es mediada a través del receptor de V₂ (véase por ejemplo JE Kaufmann y colaboradores, "Vasopressin-induced von Willebrand factor secretion from endothelial cells involves V₂ receptors and cAMP", *J. Clin. Invest.* 106, 107-116, 2000; A Bernat y colaboradores, "V₂ receptor antagonism of DDAVP-induced release of hemostasis factors in conscious dogs", *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 282, 597-602, 1997) y por lo tanto se esperaría que los compuestos de la presente invención deberían ser pro-coagulantes útiles.

50

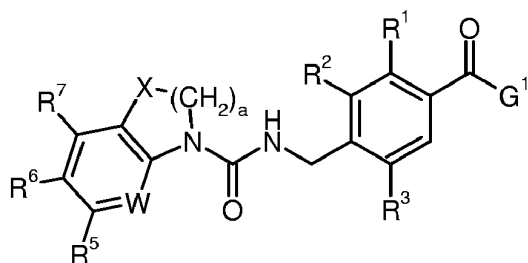
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula general 1, o un compuesto el cual es un tautómero o una sal farmacéu-
ticamente aceptable del mismo,



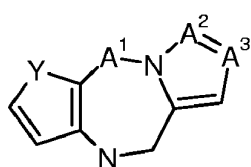
1

en la que:

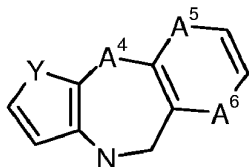
W se selecciona de N y CR⁴;

X se selecciona de CH(R⁸), O, S, N(R⁸), C(=O), C(=O)O, C(=O)N(R⁸), OC(=O), N(R⁸)C(=O), C(R⁸)=CH y C(=R⁸);

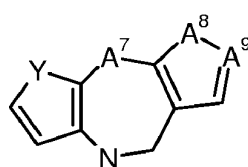
G¹ es un derivado de azepina fusionado bicíclico o tricíclico que se selecciona de las fórmulas generales 2 a 9 o un derivado de anilina de acuerdo con la fórmula general 10



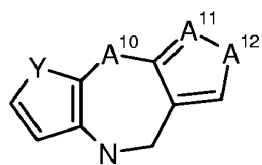
2



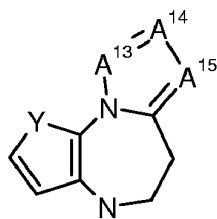
3



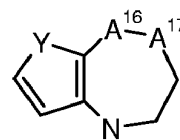
4



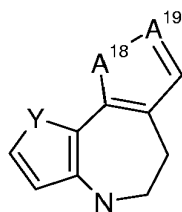
5



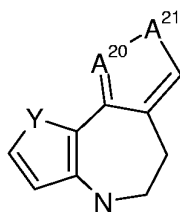
6



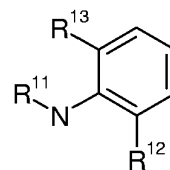
7



8



9



10

ES 2 339 786 T3

cada uno de A^1 , A^4 , A^7 y A^{10} se selecciona independientemente de CH_2 , $C=O$, O y NR^{10} ;

cada uno de A^2 , A^3 , A^9 , A^{11} , A^{13} , A^{14} , A^{15} , A^{19} y A^{20} se selecciona independientemente de CH y N ;

ya sea que A^5 es un enlace covalente y A^6 es S ; o A^5 es $N=CH$ y A^6 es un enlace covalente;

cada uno de A^8 , A^{12} , A^{18} y A^{21} se selecciona independientemente de $CH=CH$, NH , NCH_3 y S ;

A^{16} y A^{17} son ambos CH_2 o uno de A^{16} y A^{17} es CH_2 y el otro se selecciona de $C=O$, $CH(OH)$, CF_2 , O , SO_c y NR^{10} ;

Y se selecciona de $CH=CH$ o S ;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de H , F , Cl , Br , alquilo, CF_3 y O -alquilo;

R^3 se selecciona de H y alquilo;

$R^4 - R^7$ se seleccionan independientemente de H , F , Cl , Br , alquilo, CF_3 , OH y O -alquilo;

R^8 se selecciona de H , $(CH_2)_bR^9$ y $(C=O)(CH_2)_bR^9$;

R^9 se selecciona de H , alquilo, arilo sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, OH , O -alquilo, $OC(=O)$ alquilo, NH_2 , $NHalquilo$,

$N(alquilo)_2$, CHO , CO_2H , $CO_2alquilo$, $CONH_2$, $CONHalquilo$, $CON(alquilo)_2$ y CN ;

R^{10} se selecciona de H , alquilo, $COalquilo$ y $(CH_2)_dOH$;

R^{11} se selecciona de alquilo, $(CH_2)_dAr$, $(CH_2)_dOH$, $(CH_2)_dNH_2$, $(CH_2)_dCOOalquilo$, $(CH_2)_dCOOH$ y $(CH_2)_dOAr$;

cada uno de R^{12} y R^{13} se selecciona independientemente de H , alquilo, F , Cl , Br ,

$CH(OCH_3)_2$, CHF_2 , CF_3 , $COOalquilo$, $CONHalquilo$, $(CH_2)_dNHCH_2Ar$,

$CON(alquilo)_2$, CHO , $COOH$, $(CH_2)_dOH$, $(CH_2)_dNH_2$, $N(alquilo)_2$,

$CONH(CH_2)_dAr$ y Ar ;

Ar se selecciona de heterociclos sustituidos opcionalmente o fenilo sustituido opcionalmente;

a se selecciona entre 1, 2 y 3;

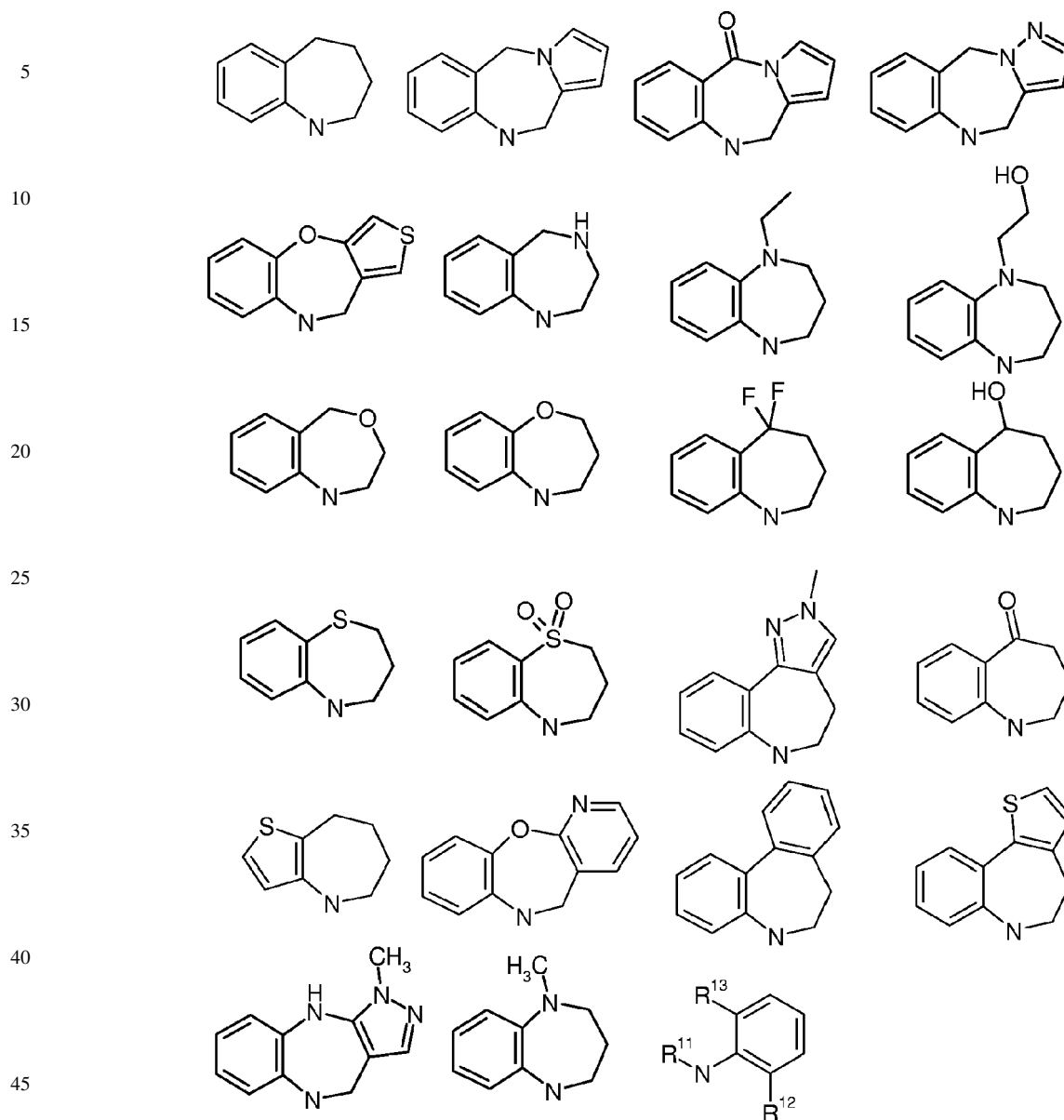
b se selecciona entre 1, 2, 3 y 4;

c se selecciona entre 0, 1 y 2; y

d se selecciona entre 0, 1, 2 y 3.

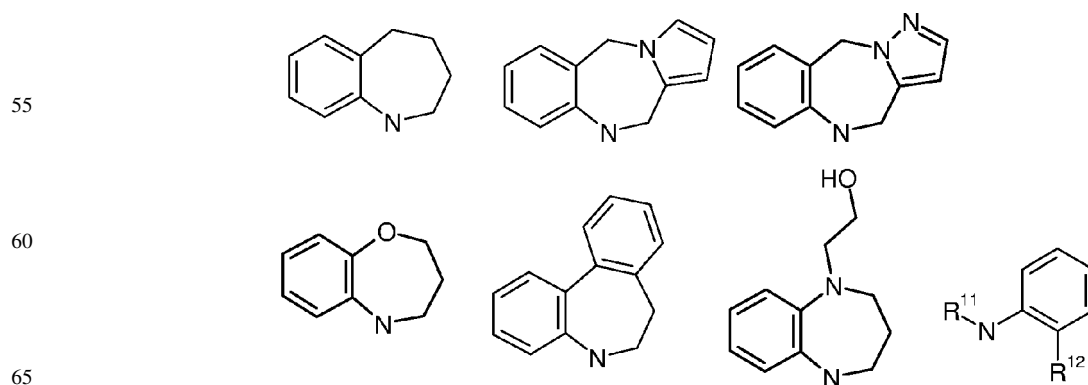
(Esquema pasa a página siguiente)

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que G¹ se selecciona de



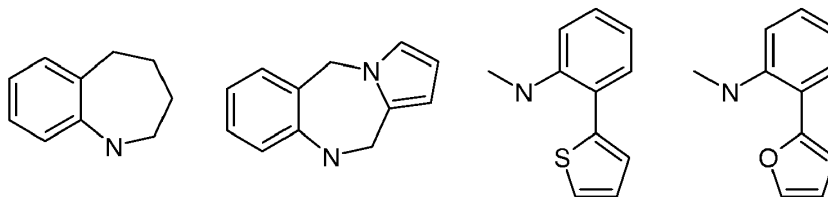
en el que R¹¹, R¹² y R¹³ son como se ha definido previamente.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que G¹ se selecciona de



y en el que R¹¹ y R¹² son como se ha definido previamente.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que G¹ se selecciona de



5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que al menos uno de R¹, R² y R³ no es H.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que uno de R¹, R² y R³ es metilo, Cl o F y el resto son H.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que R² es metilo o Cl y R¹ y R³ son ambos H.

8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que W es C-F, C-Cl o C-Br.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que W es C-F.

10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que X es N(R⁸)C(=O) y a es 1.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que X es N(R⁸)C(=O), R⁸ es (CH₂)_bR⁹ y a es 1.

12. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R⁵ es ya sea H o F y ambos R⁶ y R⁷ son H.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que W es CR⁴, X es N(R⁸)C(=O), R¹ es H, R² es metilo o Cl, R³ es H, R⁴ es F y R⁵, R⁶ y R⁷ son H, y a es 1.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que G¹ es un grupo de acuerdo con la fórmula general 7, en el que Y es CH=CH, A¹⁶ es CH₂, A¹⁷ es CH₂, R¹ es H, R² es metilo o Cl y R³ es H.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que G¹ es un grupo de acuerdo con la fórmula general 2 y en el que Y es CH=CH, A¹ es CH₂, ambos A² y A³ son CH, R¹ es H, R² es metilo o Cl y R³ es H.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de

Éster etílico del ácido {1-[4-(5*H*,11*H*-benzo[*e*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-10-carbonil)-2-metilbencilcarbamoil]-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il}acético;

Éster metílico del ácido {4-[4-(5*H*,11*H*-benzo[*e*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-10-carbonil)-2-metilbencilcarbamoil]-5-fluoro-2-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinoxalin-1-il}acético;

Ácido {5,6-difluoro-4-[2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo-*[b]*azepin-1-carbonil)bencilcarbamoil]-2-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinoxalin-1-il}acético;

Ácido {5-cloro-4-[2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo-*[b]*azepin-1-carbonil)bencilcarbamoil]-2-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinoxalin-1-il}acético;

Ácido {5-fluoro-4-[2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo-*[b]*azepin-1-carbonil)bencilcarbamoil]-2-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinoxalin-1-il}acético;

Ácido {6-fluoro-5-[2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo-*[b]*azepin-1-carbonil)bencilcarbamoil]-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo-*[b]*[1,4]diazepin-1-il}acético;

2-Metil-4-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo-*[b]*azepin-1-carbonil)bencilamida del ácido 4-(3-aminopropil)-8-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinoxalin-1-carboxílico;

2-Metil-4-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo-*[b]*azepin-1-carbonil)bencilamida del ácido 4-cianometil-8-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinoxalin-1-carboxílico;

ES 2 339 786 T3

4-(5*H*,11*H*-benzo[*e*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-10-carbonil)-2-metilbencilamida del ácido 4-cianometil-8-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinoxalin-1-carboxílico;

2-Metil-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*]azepin-1-carbonil)bencilamida del ácido 7,8-difluoro-4-(2-hidroxietil)-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinoxalin-1-carboxílico;

4-(5*H*,11*H*-benzo[*e*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-10-carbonil)-2-metilbencilamida del ácido 7,8-difluoro-4-(2-hidroxietil)-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinoxalin-1-carboxílico;

2-Metil-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*]azepin-1-carbonil)bencilamida del ácido 8-cloro-4-(2-hidroxietil)-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinoxalin-1-carboxílico;

4-(5*H*,11*H*-benzo[*e*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-10-carbonil)-2-metilbencilamida del ácido 8-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-carboxílico;

2-Cloro-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*]azepin-1-carbonil)bencilamida del ácido 8-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinoxalin-1-carboxílico;

4-(6,7-dihidrodibenzo[*b,d*]azepin-5-carbonil)-2-metilbencilamida del ácido 8-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinoxalin-1-carboxílico;

4-[5-(2-hidroxietil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]-diazepin-1-carbonil]-2-metilbencilamida del ácido 8-fluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinoxalin-1-carboxílico;

2-Metil-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*]azepin-1-carbonil)bencilamida del ácido 8-fluoro-3-oxo-4-(1*H*-tetrazol-5-il-metil)-3,4-dihidro-2*H*-quinoxalin-1-carboxílico;

2-Metil-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*]azepin-1-carbonil)bencilamida del ácido 8-fluoro-3-oxo-4-(2-oxoetil)-3,4-dihidro-2*H*-quinoxalin-1-carboxílico;

2-Metil-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*]azepin-1-carbonil)bencilamida del ácido 8-fluoro-4-(2-hidroxietil)-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinoxalin-1-carboxílico;

4-(5*H*,11*H*-benzo[*e*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-10-carbonil)-2-metilbencilamida del ácido 8-fluoro-4-(2-hidroxietil)-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinoxalin-1-carboxílico;

4-(7,8-Dihidro-6*H*-5-oxa-9-azabenzociclohepten-9-carbonil)-2-metilbencilamida del ácido 8-fluoro-4-(2-hidroxietil)-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinoxalin-1-carboxílico;

4-(5*H*,11*H*-Benzo[*e*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-10-carbonil)-2-metilbencilamida del ácido 8-fluoro-4-(2-metoxietil)-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinoxalin-1-carboxílico;

2-Metil-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*]azepin-1-carbonil)bencilamida del ácido 8-fluoro-4-(2-metilaminoetil)-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinoxalin-1-carboxílico;

2-Metil-4-(4*H*,10*H*-3,3a,9-triaza-benzo[*f*]azulen-9-carbonil)bencilamida del ácido 8-fluoro-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinoxalin-1-carboxílico;

4-(5*H*,11*H*-benzo[*e*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-10-carbonil)-2-metilbencilamida del ácido 8-fluoro-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinoxalin-1-carboxílico;

2-Metil-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*]azepin-1-carbonil)bencilamida del ácido 9-fluoro-5-(2-hidroxietil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]diazepin-1-carboxílico;

2-Metil-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*]azepin-1-carbonil)bencilamida del ácido 9-fluoro-5-oxo-2,3-dihidro-5*H*-benzo[*e*][1,4]oxazepin-1-carboxílico;

2-Metil-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*]azepin-1-carbonil)bencilamida del ácido 9-fluoro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*e*][1,4]diazepin-1-carboxílico;

4-[(2-Furan-2-ilfenil)metilcarbamoil]-2-metilbencilamida del ácido 8-fluoro-4-(2-hidroxietil)-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinoxalin-1-carboxílico; y

2-Metil-4-[metil-(2-tiofen-2-ilfenil)carbamoil]bencilamida del ácido 8-fluoro-4-(2-hidroxietil)-3-oxo-3,4-dihidro-2*H*-quinoxalin-1-carboxílico.

ES 2 339 786 T3

17. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 como un agente activo.

5 18. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17, formulada para la administración oral, preferiblemente como un comprimido, una cápsula o un envase flexible.

10 19. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17 ó 18, para el tratamiento de una condición seleccionada entre poliuria incluyendo poliuria resultante de diabetes insípida central, enuresis nocturna, nocturia, control de la incontinencia urinaria, diferimiento de la evacuación y trastornos de sangrado.

15 20. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición seleccionada entre poliuria incluyendo la poliuria resultante de diabetes insípida central, enuresis nocturna, nocturia, control de la incontinencia urinaria, diferimiento de la evacuación y trastornos de sangrado.

20 21. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para uso en un procedimiento de tratamiento de un trastorno seleccionado entre enuresis nocturna, nocturia, diabetes insípida, incontinencia urinaria y trastornos de sangrado.

25

30

35

40

45

50

55

60

65