

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 N.º de publicación: **ES 2 067 314**

51 Int. Cl.⁵: C07D 223/16, C07D 405/12,
C07D 491/056, A61K 31/55,
//(C07D 491/056, C07D 317:00,
C07D 223:00), (C07D 491/056,
C07D 319:00, C07D 223:00)

12

TRADUCCION DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Número de solicitud europea: **92402630.5**
86 Fecha de presentación : **25.09.92**
87 Número de publicación de la solicitud: **0 534 859**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **31.03.93**

54 Título: **3-benzacepin-zonas sustituidas por un grupo benzociclobutilo o indanil-alquil-amino-alquilo, útiles en el tratamiento de las afecciones cardiovasculares.**

30 Prioridad: **27.09.91 FR 9111894**

73 Titular/es: **Adir et Compagnie**
1 rue Carle Hébert
F-92415 Courbevoie Cédex, FR

45 Fecha de la publicación de la mención BOPI:
16.03.95

72 Inventor/es: **Peglion, Jean-Louis;**
Vian, Joel;
Vilaine, Jean-Paul;
Villeneuve, Nicole;
Janiak, Philip y
Bidouard, Jean-Pierre

45 Fecha de la publicación del folleto de patente:
16.03.95

74 Agente: **Gil Vega, Víctor**

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 (artº 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCION

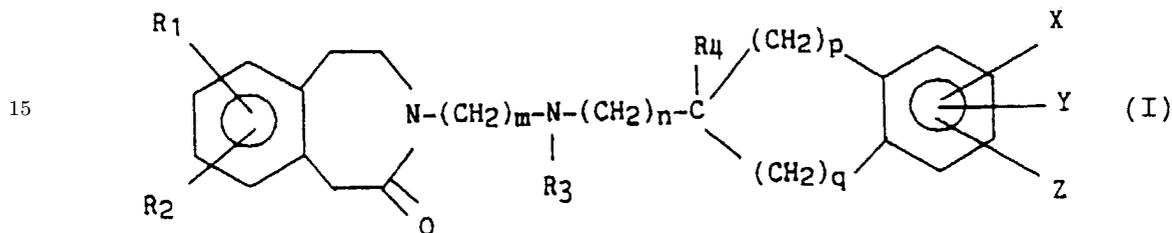
3- benzacepin - zonas substituidas por un grupo benzociclobutilo o indanil - alquil - amino - alquilo, útiles en el tratamiento de las afecciones cardiovasculares.

5

La presente invención tiene por objeto nuevas (benzo - cicloalquil) - alquilaminas, su procedimiento de preparación, y las composiciones farmacéuticas que los contienen.

Se refiere más particularmente a los compuestos de fórmula general (I):

10



en la cual:

25

m representa un número entero de 2 a 5,

n representa un número entero de 1 a 6,

p y q, idénticos o diferentes, representan 0 o un número entero de 1 a 2

30

bajo la condición de que la suma p + q sea igual a 1 ó 2,

R₁ y R₂, idénticos o diferentes representan un grupo elegido entre:

35

- hidrógeno,

- halógeno,

40

- hidroxilo,

- alcoxilo inferior,

45

- fenilalcoxilo inferior,

- y fenilalcoxilo inferior sustituido,

50

o R₁ y R₂ forman conjuntamente, cuando están soportados por 2 átomos de carbono adyacentes, un grupo - O - (CH₂)_r - O - en el cual r representa un número entero igual a 1 ó 2,

R₃ representa un grupo elegido entre:

55

- hidrógeno,

- alquilo inferior,

60

- alquenilo inferior,

ES 2 067 314 T3

- cicloalquilo,
- cicloalquil - alquilo inferior,
- 5 – fenilalquilo inferior,
- fenilalquilo inferior sustituido,
- 10 – - CO - R₅ o - CO - O - R₅,
- 15 significando R₅ un grupo elegido entre: hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, fenilo, fenilo sustituido, fenilalquilo inferior, fenilalquilo inferior sustituido, cicloalquilo inferior, y cicloalquil - alquilo inferior,
- y - CO - NR₆R₇, teniendo R₆ y R₇, idénticos o diferentes, los mismos significados que los del grupo R₅ tal y como está definido en lo que antecede,
- 20 o R₆ y R₇ forman conjuntamente, con el átomo de nitrógeno que los soporta, un ciclo saturado de 4 a 7 eslabones,
- 25 R₄ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior;
- X, Y, Z, idénticos o diferentes, representan un grupo elegido entre:
 - hidrógeno,
 - 30 – halógeno,
 - hidroxilo,
 - 35 – alcoxilo inferior,
 - fenilalcoxilo inferior sustituido,
 - 40 o X e Y, o Y y Z, forman conjuntamente, cuando están soportados por dos átomos de carbono adyacentes, un grupo - O - (CH₂)_r - O - en el cual r representa un número entero igual a 1 ó 2, un grupo - O - (CH₂)₂ - o un grupo - O - CH=CH;
 - 45 quedando entendido que el término “sustituido” referido a los grupos “fenilo”, “fenilalquilo inferior” y “fenilalcoxilo inferior” significa que estos grupos pueden ser sustituidos, en el núcleo fenilo, por uno o varios sustituyentes elegidos entre: los átomos de halógeno, y los radicales: hidroxilo, trifluorometilo, alquilo inferior y alcoxilo inferior,
 - 50 quedando entendido:
 - que los términos “alquilo inferior” y “alcoxilo inferior” significan grupos carbonados saturados lineales o ramificados conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono,
 - 55 – que los términos “alquenilo inferior” y “alquinilo inferior” designan grupos insaturados lineales o ramificados conteniendo de 2 a 6 átomos de carbono,
 - que el término “cicloalquilo” designa un ciclo hidrocarbonado saturado conteniendo de 3 a 8 eslabones, sus eventuales isómeros ópticos, aislados o bajo forma de mezcla, así como, si viene al caso, sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable.
 - 60

La técnica anterior más próxima se ilustra en particular por derivados de las 3 - benzacepin - 2 - onas sustituidas por grupos fenilalquilamina de fórmula (a):

5

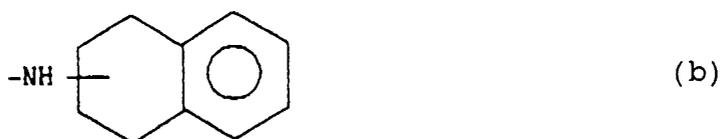


10

en la solicitud de patente EP 0.065.229,

o por grupos aminados de los 1,2,3,4 - tetrahidronaftalenos de fórmula (b)

15



20

en la solicitud de patente EP 0.161.604.

25

Dichos derivados de la técnica anterior se presentan en las dos solicitudes como siendo bradicardizantes.

30

Los compuestos de la presente invención se distinguen de los de la técnica anterior por la presencia, en el lugar de los grupos (a) y (b) definidos precedentemente, de grupos (1 - benzo - cicloalquil) - amina y (2 - indanil) - alquilamina. El descubrimiento por la solicitante de potentes actividades bradicardizantes y también antiarrítmicas y antiisquémicas, de larga duración de acción, es por tanto sorprendente puesto que tales grupos (1 - benzo - ciclobutil) - alquilamina y (2 - indanil) - alquilaminas representan muy ventajosamente los grupos de fórmula (a) y (b) de la técnica anterior.

35

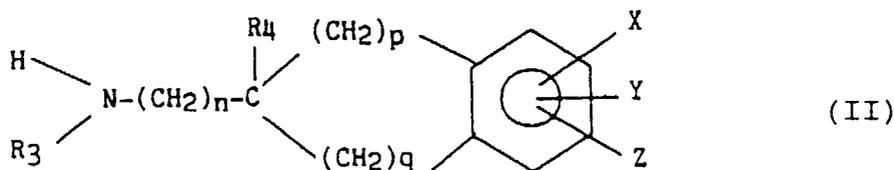
Estas diferencias de estructura conducen además a compuestos que se distinguen de los de la técnica anterior por una mejor selectividad y una duración de acción superior.

40

La invención abarca también el procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I), caracterizado porque:

se condensa una amina de fórmula (II):

45



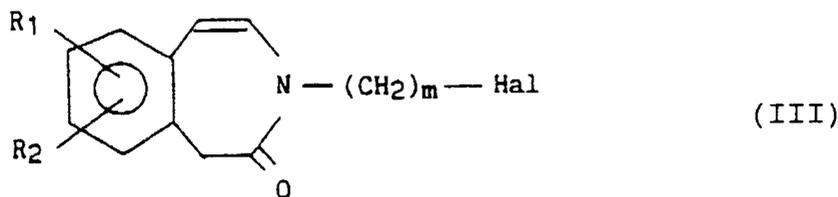
50

en la cual R₃, R₄, X, Y, Z, n, p y q son tales como están definidos en la fórmula (I) bajo forma racémica u ópticamente activa cuando existe un carbono asimétrico,

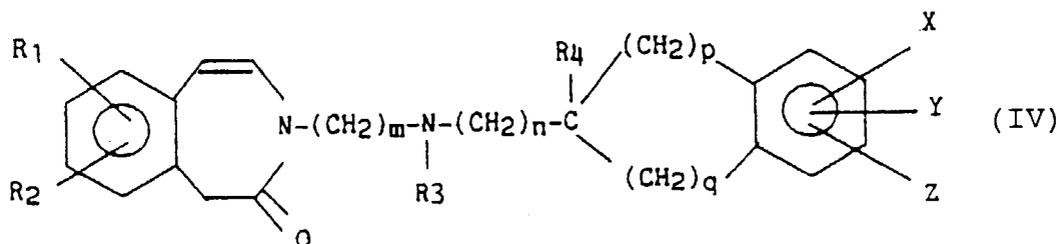
55

con un compuesto de fórmula (III):

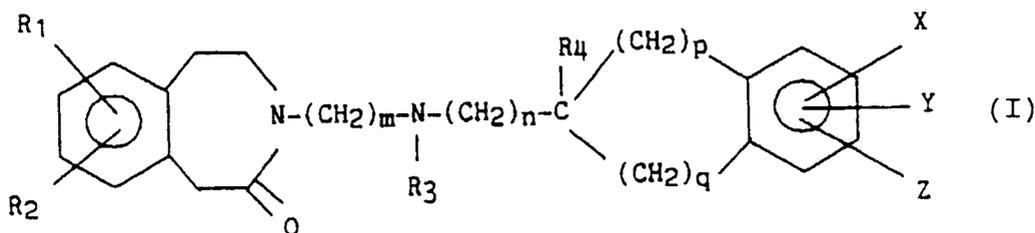
60



10 en la cual R_1 , R_2 y m son tales como están definidos en la fórmula (I), y Hal representa un átomo de halógeno, para obtener un compuesto de fórmula (IV):



25 en la cual R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X, Y, Z, m , n , p y q son tales como están definidos precedentemente, bajo forma racémica u ópticamente activa cuando existe un carbono asimétrico, compuesto de fórmula IV que se somete a una hidrogenación con el fin de obtener un compuesto de fórmula (I):



40 en la cual R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X, Y, Z, m , n , p y q son como han sido definidos precedentemente, bajo forma racémica u ópticamente activa cuando existe un carbono asimétrico, compuesto de fórmula (I) que, si se desea, es:

- 45
- purificado por una técnica clásica de cristalización y/o de cromatografía,
 - y/o ser salificado con un ácido farmacéuticamente aceptable,

50 quedando entendido que los compuestos de fórmula (I), cuando tienen un carbono asimétrico, pueden ser preparados bajo una forma ópticamente activa no solamente utilizando materias primas ópticamente activas, sino también partiendo de los compuestos racémicos de fórmula (I) correspondientes, por métodos clásicos de separación de los isómeros ópticos.

55 Los compuestos de fórmula (IV) son nuevos y forman parte de la invención de la misma manera que los compuestos de fórmula (I), de los cuales constituyen los intermediarios de síntesis.

60 Los compuestos de fórmula general (I) pueden ser transformados en sales de adición con los ácidos, sales aquellas que, por este motivo forman parte de la invención. Como ácidos utilizables para la formación de estas sales, pueden mencionarse, por ejemplo, en la serie mineral los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico y en la serie orgánica, los ácidos acético, propiónico, maleico, fumárico, tartárico, nítrico, oxálico, benzoico, metano - sulfónico, isotiónico, benceno - sulfónico, ...

ES 2 067 314 T3

Las propiedades farmacológicas de los productos de la presente invención revelan su interés en terapéutica cardiovascular.

Los estudios realizados in vivo muestran su actividad específica potente y de larga duración de acción, reduciendo la frecuencia cardíaca y permitiendo disminuir el consumo de oxígeno miocárdico.

Los estudios realizados confirman que la actividad de dichos compuestos es directa sobre el nodo sinusal y se distingue de la de los antagonistas de los receptores Beta - adrenérgicos y de los inhibidores de los canales cálcicos, en particular por la ausencia de efectos depresores sobre la conducción aurículo - ventricular y sobre la función contráctil cardíaca.

Dichas propiedades permiten la utilización de los derivados de la invención, como medicamentos a título curativo o preventivo de las diferentes situaciones clínicas de isquemia miocárdica que resultan de un desequilibrio entre la aportación y la demanda de oxígeno miocárdico tales como la angina de pecho, el infarto de miocardio y los trastornos de ritmo asociados, así como en las diferentes patologías que incluyen trastornos del ritmo, en particular supra - ventriculares.

Estos productos pueden también reducir las complicaciones de las lesiones aterosclerosas, en particular coronarias mediante limitación de los esfuerzos hemodinámicos vasculares.

La presente invención tiene también por objeto las composiciones farmacéuticas conteniendo los productos de fórmula (I) o una de sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, solos o en combinación con uno o varios excipientes o vehículos inertes no tóxicos, farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas así obtenidas se presentan generalmente bajo forma dosificada. Pueden, por ejemplo, revestir la forma de comprimidos, grageas, gélulos, supositorios, soluciones inyectables o bebibles y ser administradas por vía oral, rectal, intramuscular, o parenteral.

La posología puede variar notablemente según la edad y el peso del paciente, la vía de administración, la naturaleza de la enfermedad y los tratamientos asociados y consiste en tomas de 1 a 100 mg, en una o varias veces al día.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin limitarla de manera alguna.

Los puntos de fusión se determinan en la platina caliente Kofler. Los espectros de resonancia magnética nuclear ^1H (RMN) han sido realizados utilizando el tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm).

Las materias primas utilizadas en los ejemplos siguientes son bien productos conocidos, bien productos preparados partiendo de sustancias conocidas con arreglo a procedimientos descritos para preparar productos análogos.

Ejemplo 1

(R,S) - 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [(4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3,4,5 - tetrahidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

Fase A: (R,S) - N - [(4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (metil) - amina.

Fase A₁: Clorhidrato de (R,S) - N - [(4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - amina

Se añaden, gota a gota y bajo agitación a temperatura ambiente, 312 cm³ de una solución molar de borano complejado con tetrahidrofurano, a una solución de 25 g de (R,S) - 1 - (ciano) - 4,5 - (dimetoxi) - benzo - ciclobutano en 250 cm³ de tetrahidrofurano. Se deja en contacto durante 12 horas, después de lo cual se añaden 200 cm³ de etanol, y se agita durante 1 hora. Se añaden, gota a gota 100 cm³ de éter clorhídrico 3,3 N. Se obtienen 27,7 g del compuesto esperado.

Rendimiento: 90 %

Punto de fusión: 205 °C.

Etapa A₂: (R,S) - N - [(4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (etoxi - carbonil) - amina

ES 2 067 314 T3

Se vierten 1,5 cm³ de cloroformiato de etilo sobre una suspensión constituida por 3,4 g del compuesto obtenido en la etapa A₁, de 4,5 cm³ de trietilamina y de 50 cm³ de diclorometano.

5 Se mantiene una noche bajo agitación a la temperatura ambiente después de lo cual se lava con agua y con ácido clorhídrico 1N. Se seca y se evapora a sequedad el disolvente. Se obtienen 3,2 g de un aceite que corresponde al compuesto esperado.

Rendimiento: 80 %

10

Etapa A₃: (R,S) - N - [(4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (metil) - amina

Se añaden 3,2 g del compuesto obtenido en la etapa A₂ en solución en 30 cm³ de tetrahidrofurano a una suspensión de 0,9 g de hidruro de litio y de aluminio en 20 cm³ de tetrahidrofurano. Se lleva a 15 reflujo durante 1 hora y 30 minutos y se hidroliza con 0,6 cm³ de agua y después con 0,5 cm³ de sosa a 20 %, y finalmente con 2,3 cm³ de agua.

A continuación las sales minerales se filtran, se enjuagan con tetrahidrofurano y el filtrado obtenido se evapora a sequedad. Se obtienen 2,3 g del compuesto de la fase A.

20

Rendimiento: 92 %

Fase B: 7,8 - dimetoxi - 3 - [3 - (yodo) - propil] - 1,3 - dihidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona

25 Se lleva a reflujo durante 24 horas una suspensión de 12 g de 7,8 - dimetoxi - 3 - [3 - (cloro) - propil] - 1,3 - dihidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona obtenida según el método descrito en la literatura (Reiffer M. et al., J. Med. Chem. 1.990; vol. 33 (5): 1.496 - 1.504) y de 6,2 g de yoduro sódico en 50 cm³ de acetona.

30 Después del filtrar y evaporar a sequedad el solvente, se recoge el residuo con agua y se extrae con dicloro - metano. Se decanta, se seca sobre sulfato magnésico anhidro después de lo cual se concentra bajo vacío para obtener 15,2 del compuesto deseado.

Rendimiento: 99 %

35

Punto de fusión: 132 - 134 °C.

Características espectrales: RMN (CDCl₃)

40 6,8 ppm; 2 singletes ; 2H ; 6,35 - 6,2 ppm; 2 dobletes ; 2H; 3,9 ppm ; 2 singletes ; 6H ; 3,6 ppm ; triplete ; 2H ; 3,45 ppm ; multiplete ; 2H ; 3,1 ppm ; triplete ; 2H ; 2,1 ppm ; multiplete ; 2H .

Fase C: (R,S) - 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [(4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3 - dihidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

45

Se lleva a reflujo, durante 18 horas, una mezcla constituida por 5,6 g de carbonato potásico, 2,2 g del compuesto obtenido en la fase A en 100 cm³ de acetona y 4 g del compuesto obtenido en la fase B.

50 Se evapora el disolvente bajo vacío, se recoge el residuo con acetato de etilo y se extrae con ácido clorhídrico 3N.

Se basifica la fase ácida decantada con la ayuda de hidróxido sódico, y a continuación se la extrae con acetato de etilo. Después de lavar a neutralidad, y secar sobre sulfato magnésico anhidro, se evapora bajo vacío para obtener 4,5 g de un aceite que se purifica en columna de sílice utilizando como eluyente 55 una mezcla de cloruro de metileno / metanol (90/10, v/v).

Rendimiento: 64 %

Características espectrales: RMN (CDCl₃)

60

6,7 ppm; singlete ; 4H ; 6,8 y 6,65 ppm ; 2 dobletes ; 2H; 3,85 ppm ; singlete ; 12H ; 3,65 ppm ; multiplete ; 3H; 3,45 ppm ; singlete ; 2H ; 3,2 ppm ; doblete ; 1H ; 2,7 - 2,1 ppm ; multiplete ; 5H ; 2,25

ES 2 067 314 T3

ppm ; singlete ; 3H ; 1,7 ppm ; singlete ; 2H .

Fase D: (R,S) - 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [(4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3,4,5 - tetrahidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

5

Una cantidad de 5 g del compuesto obtenido en la fase C en 50 cm³ de ácido acético glacial se hidrogena en un aparato de Parr, bajo una presión de 49.10⁴ Pa de hidrógeno a la temperatura ambiente durante 24 horas, en presencia de 1 g de hidróxido de paladio a 10 %. Se filtra el catalizador, se evapora el disolvente después de lo cual se recoge el residuo seco con agua y acetato de etilo. Se basifica la fase acuosa decantada con hidróxido sódico, después de lo cual se la extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato magnésico anhidro, se concentra bajo vacío; a continuación el residuo se purifica sobre columna de sílice empleando como eluyente una mezcla de cloruro de metileno/metanol (95/5, v/v).

10

15 Después de recristalización del acetato de etilo, se obtienen 2 g del compuesto del ejemplo.

Rendimiento: 40 %

Punto de fusión: 101 - 103 °C.

20

Características espectrales: RMN (CDCl₃)

25

| | | |
|---------------|----------------------------------|---------|
| 6,7 ppm | ; 2 singletes | ; 2H ; |
| 6,55 ppm | ; 2 singletes | ; 2H; |
| 3,9 - 3,6 ppm | ; 2 singletes y 1 triplete | ; 16H ; |
| 3,5 ppm | ; multiplete | ; 3H; |
| 3,25 ppm | ; doblete | ; 1H ; |
| 2,8 - 2,3 ppm | ; doblete, multiplete y triplete | ; 5H ; |
| 2,3 ppm | ; singlete | ; 3H ; |
| 1,75 ppm | ; multiplete | ; 2H . |

30

Ejemplo 2

35

(+) 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [(4,5 - dimetoxi - benzo - ciclobut - 1 - il) - metil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3,4,5 - tetrahidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

Operando como en el ejemplo 1, pero utilizando la forma ópticamente activa (+), desdoblada bajo la forma de sal de (d) alcanfo - sulfonato, del compuesto obtenido en la fase A del ejemplo 1, se obtiene:

40

Fase A: (+) - N - [(4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (metil) - amina

Se hace reaccionar la (R,S) - N - [(4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (metil) - amina obtenida en la fase A del ejemplo 1 con una cantidad equimolar del ácido (d) alcanfo - sulfónico en etanol.

45

Después de evaporar bajo vacío el disolvente, la sal se recristaliza una primera vez en acetato de etilo y a continuación en acetonitrilo hasta obtener el enantiómero (+) con una pureza óptica superior a 99% (evaluación por Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento en columna CHIRALCEL[®] OD).

50

Punto de fusión ((d) alcanfo - sulfonato): 160 - 162 °C

Poder rotatorio (concentración: 1 % en el DMSO).

55

60

ES 2 067 314 T3

| | λ nm | [α] 20,5 °C |
|----|------|-------------|
| 5 | 589 | + 32,0 ° |
| | 578 | + 33,7 ° |
| | 546 | + 39,7 ° |
| 10 | 436 | + 83,9 ° |
| | 365 | + 195,6 ° |

Fase B: 7,8 - dimetoxi - 3 - [3 - (yodo) - propil] - 1,3 - dihidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona

15 Fase C: (+) - 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [(4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3 - dihidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

20 La sal de (d) alcanfo - sulfonato del compuesto obtenido en la fase A en solución en acetato de etilo se basifica previamente con la ayuda de hidróxido sódico, después de lo cual la fase orgánica se separa, se lava, se seca sobre sulfato sódico anhidro, y se evapora antes de ser puesta en reacción de acuerdo con la fase C del ejemplo 1.

25 Fase D: Dibenzoil - tartrato del isómero (+) de la 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [(4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3,4,5 - tetrahidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

Punto de fusión: 104 - 106 °C

30 Disolvente de recristalización de la sal de dibenzoil - tartrato : H₂O

Poder rotatorio (base, concentración: 1 % en el CHCl₃).

| | λ nm | [α] 20,5 °C |
|----|------|----------------------|
| 35 | 589 | + 3,9 ° |
| | 578 | + 4,4 ° |
| 40 | 546 | + 4,9 ° |
| | 436 | + 8,10 ° |
| | 365 | energía insuficiente |

45 Fase E: Monoclorohidrato del isómero (+) de la 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [(4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (metil - amino) - propil} - 1,3,4,5 - tetrahidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

50 A 0,7 g de (+) - 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [(4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (metilamino) - propil} - 1,3,4,5 - tetrahidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona, se añaden 14,9 ml de HCl 0,1 N. Se agita, se filtra, se concentra y se recristaliza en 5 ml de acetonitrilo. Se obtiene 0,5 g de monoclorohidrato correspondiente (rendimiento 66 %).

55 Punto de fusión (instantánea): 135 - 140 °C.

Poder rotatorio (1 % en el DMSO).

60

ES 2 067 314 T3

5

| λ nm | $[\alpha]$ 21 °C |
|--------------|------------------|
| 589 | + 7,8 ° |
| 578 | + 8,0 ° |
| 546 | + 9,0 ° |
| 436 | + 15,3 ° |
| 365 | + 27,8 ° |

10

Ejemplo 3

(-) - 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [(4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3,4,5 - tetrahidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona

15

De manera análoga al ejemplo 2, pero utilizando la forma ópticamente activa (-), desdoblada bajo la forma de sal de (1) - alcanfo - sulfonato, del compuesto obtenido en la fase A del ejemplo 1, se obtiene:

Fase A: (-) - N - [(4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (metil) - amina.

20

Punto de fusión ((1) alcanfo - sulfonato): 160 - 162 °C.

Poder rotatorio (concentración: 0,85 % en el DMSO).

25

| λ nm | $[\alpha]$ 20,5 °C |
|--------------|--------------------|
| 589 | - 32,2 ° |
| 578 | - 34,1 ° |
| 546 | - 39,9 ° |
| 436 | - 84,5 ° |
| 365 | - 198,1 ° |

30

35

Fase B: 7,8 - dimetoxi - 3 - [3 - (yodo) - propil] - 1,3 - dihidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

40

Fase C: (-) - 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [(4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3,4,5 - dihidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona

Fase D: Dibenzoil - tartrato del isómero (-) de la 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [(4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3,4,5 - tetrahidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

45

Punto de fusión (dibenzoil - tartrato): 104 - 106 °C.

Disolvente de recristalización de la sal de dibenzoil - tartrato: H₂O.

50

Poder rotatorio (concentración: 0,85 % en el DMSO).

55

| λ nm | $[\alpha]$ 20,5 °C |
|--------------|----------------------|
| 589 | - 4,3 ° |
| 578 | - 4,6 ° |
| 546 | - 5,0 ° |
| 436 | - 8,50 ° |
| 365 | energía insuficiente |

60

ES 2 067 314 T3

Fase E: Monoclorohidrato del isómero (-) de la 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [(4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (metil - amino) - propil} - 1,3,4,5 - tetrahidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

5 Operando como en el ejemplo 2 fase E, se obtiene con un rendimiento de 50 % el monoclorohidrato esperado.

Punto de fusión (instantáneo): 135 - 140 °C.

10 Poder rotatorio (1 % en el DMSO).

| λ nm | $[\alpha]$ 20,5 °C |
|--------------|--------------------|
| 589 | - 6,0 ° |
| 578 | - 6,2 ° |
| 546 | - 7,2 ° |
| 436 | - 13,5 ° |
| 365 | - 26,5 ° |

Ejemplo 4

25 *(R,S) - 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [(4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - amino} - propil} - 1,3,4,5 - tetrahidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.*

30 Procediendo como en el ejemplo 1, pero sustituyendo en la etapa A₂ de la fase A el cloroformiato de etilo por el cloruro de benzoilo, se obtienen sucesivamente:

Fase A: (R,S) - N - {[4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - } - N - (bencil) - amina.

Rendimiento : 90,4 %

35

Etapa A₁

Clorohidrato de (R,S) - N - [(4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - amina.

40

Etapa A₂

(R,S) - N - {[4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (benzoil) - amina.

Rendimiento: 98 %.

45

Punto de fusión: 142 - 144 °C.

Fase B: 7,8 - dimetoxi - 3 - [3 - (yodo) - propil] - 1,3 - dihidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

50 Fase C: (R,S) - 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [(4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (bencil) - amino} - propil} - 1,3 - dihidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

Rendimiento : 62 %.

55 Fase D: (R,S) - 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [(4,5 - dimetoxi - 1 - benzociclobutil) - metil] - amino} - propil} - 1,3,4,5 - tetrahidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

Punto de fusión (diclorohidrato): 185 - 188 °C.

60 Disolvente de recristalización de la sal de diclorohidrato: acetato de etilo.

ES 2 067 314 T3

Ejemplo 5

(R,S) - 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [2 - (4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - etil] - amino} - propil} - 1,3,4,5 - tetrahidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

5

Procediendo como en el ejemplo 1, pero sustituyendo en la etapa A₁ el (R,S) - 1 - (ciano) - 4,5 - (dimetoxi) - benzo - ciclo - butano por el (R,S) - (4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - acetonitrilo y en la etapa A₂ el cloroformiato de etilo por el cloruro de benzoilo, se obtiene:

10 Fase A: (R,S) - N - [2 - (4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - etil] - N - (bencil) - amina.

Rendimiento : 70 %

Etapa A₁

15

Clorohidrato de (R,S) - N - [2 - (4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - etil] - amina.

Rendimiento : 41 %.

20

Etapa A₂

(R,S) - N - [2 - (4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - etil] - N - (benzoil) - amina.

Rendimiento : 98 %.

25

Fase B: 7,8 - dimetoxi - 3 - [3 - (yodo) - propil] - 1,3 - dihidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

Fase C: (R,S) - 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [2 - (4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - etil] - N - (bencil) - amino} - propil} - 1,3 - dihidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

30

Fase D: (R,S) - 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [2 - (4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - etil] - amino} - propil} - 1,3,4,5 - tetrahidro - 2H - benzacepin - 2 - ona.

Punto de fusión (acetato): 98 - 102 °C.

35

Disolvente de recristalización de la sal de acetato: éter isopropílico.

Ejemplo 6

40 *(R,S) - 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [2 - (4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - etil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3,4,5 - tetrahidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.*

45 Procediendo como en el ejemplo 1, pero sustituyendo en la etapa A₁ el (R,S) - 1 - (ciano) - 4,5 - (dimetoxi) - benzo - ciclo - butano por el (R,S) - (4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - acetonitrilo, se obtienen sucesivamente:

Fase A: (R,S) - N - [2 - (4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - etil] - N - (metil) - amina.

Rendimiento : 68 %.

50

Etapa A₁: clorohidrato de (R,S) - N - [2 - (4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - etil] - amina.

Etapa A₂: (R,S) - N - [2 - (4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - etil] - N - (etoxicarbonil) - amina.

55

Rendimiento : 98 %.

Fase B: 7,8 - dimetoxi - 3 - [3 - (yodo) - propil] - 1,3 - dihidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

60

Fase C: (R,S) - 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [2 - (4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - etil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3 - dihidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

Rendimiento : 62 %.

ES 2 067 314 T3

Fase D: (R,S) - 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [2 - (4,5 - dimetoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - etil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3,4,5 - tetrahidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

5 Punto de fusión (diclorohidrato): 102 - 105 °C.

Disolvente de recristalización de la sal de diclorohidrato: éter.

Ejemplo 7

10 *(R,S) - 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [(5 - metoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3,4,5 - tetrahidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.*

15 Procediendo como en el ejemplo 1, pero sustituyendo en la etapa A₁ el (R,S) - 1 - (ciano) - 4,5 - (dimetoxi) - benzo - ciclo - butano por el (R,S) - 1 - (ciano) - 5 - (metoxi) - benzo - ciclobutano, se obtienen en las dos últimas fases:

Fase C: (R,S) - 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [(5 - metoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3 - dihidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

20 Fase D: (R,S) - 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [(5 - metoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3,4,5 - tetrahidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

Rendimiento : 48 %

25 Punto de fusión (diclorohidrato): 125 - 130 °C.

Disolvente de recristalización de la sal de diclorohidrato: acetato de etilo.

30 Ejemplo 8

(R,S) - 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - [(1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3,4,5 - tetrahidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

35 Operando como en el ejemplo 1, pero sustituyendo en la etapa A₁ el (R,S) - 1 - (ciano) - 4,5 - (dimetoxi) - benzo - ciclobutano por el (R,S) - 1 - (ciano) - benzo - ciclobutano, se obtienen en las dos últimas etapas:

40 Fase C: (R,S) - 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - [(1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3 - dihidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

Fase D: (R,S) - 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - [1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3,4,5 - tetrahidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

45 Rendimiento : 45 %

Punto de fusión (diclorohidrato): 128 - 132 °C.

Disolvente de recristalización de la sal de diclorohidrato: acetato de etilo.

50 Ejemplo 9

7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [(5,6 - dimetoxi - 2 - indanil) - metil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3,4,5 - tetrahidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

55 Fase A: N - [(5,6 - dimetoxi - 2 - indanil) - metil] - N - (metil) - amina.

Fase A₁: 5,6 - (dimetoxi) - 2 - (etoxicarbonil) - indan - 1 - ona.

60 Se añaden a una suspensión de 20 g de hidruro sódico a 50 % (previamente lavada con hexano) en 240 m³ de tetrahidrofurano, 50,5 cm³ de carbonato de dietilo.

ES 2 067 314 T3

Se lleva a reflujo durante 1 hora y 30 minutos, después de lo cual se añade una solución de 40 g de 5,6 - dimetoxi - indan - 1 - ona en 440 cm³ de tetrahidrofurano a la temperatura ambiente.

5 Se lleva de nuevo a reflujo durante 3 horas después de lo cual se enfría el medio de reacción, se diluye en presencia de acetato de etilo y se trata por medio de una solución acuosa de ácido acético.

Se decanta la fase orgánica, se la seca sobre sulfato magnésico anhidro, después de lo cual se la concentra bajo vacío para obtener 52 g del compuesto deseado.

10 Rendimiento: 98 %

Punto de fusión: 132 - 134 °C.

Etapa A₂: Acido (5,6 - dimetoxi) - indan - 2 - oico.

15

Se añaden, bajo agitación, 117 g de cinc y 11,7 g de cloruro mercúrico a una mezcla constituida por 195 cm³ de ácido clorhídrico concentrado en 105 cm³ de agua y por 52 g del compuesto obtenido en la etapa A₁ en 520 cm³ de tolueno.

20

Se lleva el medio de reacción a reflujo durante 24 horas. se refrigera y se decanta la fase toluénica después de lo cual se agota con la ayuda de una solución de hidróxido sódico 1N.

25

Después de la decantación, se acidifica la fase acuosa por medio de ácido clorhídrico 1N. A continuación se extrae con acetato de etilo, y se decanta la fase orgánica, se seca sobre sulfato magnésico anhidro.

30

Se filtra y se concentra bajo vacío para obtener 20 g del compuesto esperado. Se evapora bajo vacío la fase toluénica precedente para recoger 19 g de 5,6 - dimetoxi - 2 - etoxicarbonil - indano, que se hace reaccionar bajo agitación, durante 18 horas y a la temperatura ambiente, en presencia de 80 cm³ de etanol y de 80 cm³ de hidróxido sódico 1N.

35

Se evapora a sequedad, y se acidifica con ácido clorhídrico 1N, se extrae con acetato de etilo y se concentra bajo vacío para obtener 14,8 g del compuesto deseado que se juntan a los 20 g obtenidos anteriormente.

40

Rendimiento: 78 %.

Punto de fusión: 126 - 128 °C.

45

Etapa A₃: N - [(5,6 - dimetoxi - 2 - indanil) - carbonil] - N - (metil) - amina.

Se añaden por porciones, a una solución de 14 g del compuesto obtenido en la etapa A₂ en 150 cm³ de cloruro de metileno, 10,2 g de carbonil - diimidazol, y se agita durante 4 horas.

50

Se satura la solución con metilamina durante 4 horas, bajo agitación, a la temperatura ambiente. Se diluye la mezcla de reacción con agua. Se decanta, se lava con hidróxido sódico 1N, se decanta de nuevo, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora a sequedad. Se obtiene así el compuesto esperado que se recristaliza en etanol.

55

Punto de fusión: 170 - 172 °C.

Etapa A₄

N - [(5,6 - dimetoxi - 2 - indanil) - metil] - N - (metil) - amina.

60

Se añaden, a una suspensión de 1,7 g de hidruro de litio y de aluminio en 25 cm³ de tetrahidrofurano, 10,5 g del compuesto obtenido en la etapa A₃ en 150 cm³ de tetrahidrofurano.

65

Se lleva el medio de reacción durante 24 horas a reflujo después de lo cual se efectúa una etapa de hidrólisis añadiendo 1,1 cm³ de agua, seguida por 0,94 cm³ de hidróxido sódico a 20 %, y finalmente por 4,2 cm³ de agua. Se filtra y se evapora bajo vacío el disolvente para obtener 3,9 g de un aceite que corresponde al compuesto del título.

ES 2 067 314 T3

Rendimiento: 40 %.

Fase B: 7,8 - dimetoxi - 3 - [3 - (yodo) - propil] - 1,3 - dihidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

5

Preparación idéntica a la de la fase B del ejemplo 1.

Fases C y D: Procediendo como en las etapas C y D del ejemplo 1, pero sustituyendo en la fase C el compuesto obtenido en la fase A del ejemplo 1 por el compuesto obtenido en la fase A del presente ejemplo, se obtienen sucesivamente:

10

Fase C: 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [(5,6 - dimetoxi - 2 - indanil) - metil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3 - dihidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

15

Rendimiento : 61 % (aceite)

Características espectrales: RMN (CDCl₃):

20

6,75 ppm ; 3 singletes ; 4H ; 6,3 - 6,1 ppm ; 2 dobletes ; 2H ; 3,9 ppm ; 2 singletes ; 12H ; 3,6 ppm ; triplete ; 2H ; 3,4 ppm ; singlete ; 2H ; 3,4 ppm ; singlete ; 2H ; 3 ppm ; multiplete ; 4H ; 2,7 - 2,5 ppm ; 2 multipletes ; 3H ; 2,25 ppm ; 2 multipletes ; 4H ; 2,15 ppm ; singlete ; 3H ; 1,7 ppm ; multiplete ; 2H .

25

Fase D: 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [(5,6 - dimetoxi - 2 - indanil) - metil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3,4,5 - tetrahidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

Rendimiento : 44 %.

30

Punto de fusión: 98 - 100 °C.

Disolvente de recristalización: acetato de etilo.

Características espectrales: RMN (CDCl₃).

35

6,7 ppm ; singlete ; 2H ; 6,55 ppm ; singlete ; 1H ; 3,85 ppm ; singlete ; 12 H ; 3,8 ppm ; multiplete ; 2H ; 3,75 ppm ; multiplete ; 2H ; 3,5 ppm ; triplete ; 2H ; 3,25 ppm ; quintuplete ; 1H ; 3,05 ppm ; multiplete ; 2H ; 2,8 ppm ; multiplete ; 4H ; 2,4 ppm ; multiplete ; 2H ; 2,25 ppm ; singlete ; 3H ; 1,8 ppm ; quintuplete ; 2H .

40

Ejemplo 10

45

7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [(5,6 - dimetoxi - 2 - indanil) - metil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3,4,5 - tetrahidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

Procediendo como en el ejemplo 9, pero sustituyendo en la etapa A₃ la metilamina por el amoníaco, se obtienen sucesivamente:

50

Fase A: N - [(5,6 - dimetoxi - 2 - indan) - metil] - amina.

Etapas A₁

55

5,6 - (dimetoxi) - 2 - (etoxi - carbonil) - indan - 1 - ona.

Etapas A₂

Acido (5,6 - dimetoxi) - indan - 2 - oico.

60

Etapas A₃

ES 2 067 314 T3

(5,6 - dimetoxi - 2 - indanil) - carboxamida.

Rendimiento: 85,4 %.

5 Punto de fusión: 190 - 192 °C.

Fase B: 7,8 - dimetoxi - 3 - [3 - (yodo) - propil] - 1,3 - dihidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

10 Fase C: 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [(5,6 - dimetoxi - 2 - indanil) - metil] - amino} - propil} - 1,3 - dihidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

Rendimiento : - 33 % (aceite).

15 Fase D: 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [(5,6 - dimetoxi - 2 - indanil) - metil] - amino} - propil} - 1,3,4,5 - tetrahidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

Punto de fusión: 86 - 94 °C.

Disolvente de recristalización: acetato de etilo.

20 Características espectrales: RMN (CDCl₃):

6,7 ppm ; singlete ; 2H ; 6,6 ppm ; singlete ; 1H ;
6,55 ppm ; singlete ; 1H ; 3,8 ppm ; singlete ; 14 H ;
25 3,7 ppm ; multiplete ; 2H ; 3,5 ppm ; triplete ; 2H ;
3,05 ppm ; multiplete ; 2H ; 3,0 ppm ; multiplete ; 2H ;
2,9 - 2,5 ppm ; multiplete ; 7H ; 1,8 ppm ; quintuplete ; 2H.

Ejemplo 11

30 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {[4 - metoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3,4,5 - tetrahidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

35 Operando como en el ejemplo 1 a partir de 8,7 g de clorohidrato de N - [(4 - metoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - amina, 4,2 ml de cloroformiato de etilo, 12 ml de trietilamina y 90 ml de diclorometano, se obtienen 11 g de N - [(4 - metoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (etoxicarbonil) - amina (Rendimiento teórico).

40 Partiendo de 11 g de este producto así obtenido, 3,3 g de LiAlH₄ y 160 ml de tetrahidrofurano calentados a reflujo durante 6 horas, se obtienen 7 g de N - [(4 - metoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (metil) - amina, rendimiento: 90 %.

45 Partiendo de 15 g de 7,8 - dimetoxi - 3 - [3 - (yodo) - propil] - 1,3 - dihidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona, 7 g de N - [(4 - metoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (metil) - amina, 22 g de K₂CO₃ y 300 ml de acetona, se obtienen, con un rendimiento teórico, 17,5 g de 7,8 - dimetoxi - 3 - 3 - {N - [(4 - metoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (metil) - amino - propil} - 1,3 - dihidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

50 Partiendo de 5 g de este producto así obtenido, 60 ml de etanol, 1 ml de ácido acético y 3 g de hidróxido de paladio, se obtienen 1,9 g de 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [(4 - metoxi - 1 - benzo - ciclobutil) - metil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3,4,5 - tetrahidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona (Rendimiento: 65%), que se transforma en diclorohidrato correspondiente que, recristalizado en acetonitrilo, funde a 160 - 164 °C.

55 Ejemplo 12

7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [2 - (5,6 - dimetoxi - 2 - indanil) - etil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3,4,5 - tetrahidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

60 Operando como en el ejemplo 9:

Partiendo de 45 g de ácido (5,6 - dimetoxi) - indan - 2 - oico y 7,7 g de LiAlH₄, se obtienen, después

ES 2 067 314 T3

de 18 horas a la temperatura ambiente y a continuación hidrólisis y concentración, 35 g de (5,6 - dimetoxi - 2 - indanil) - metanol (Rendimiento: 85 %).

5 Partiendo de 10 g del alcohol así obtenido, 3 g de paratoluen - sulfocloruro y 100 ml de piridina, que se mantienen 2 horas a 0 °C y a continuación durante 12 horas a 20°C y se lava con agua y concentra, se obtienen 15 g del paratoluen - sulfonato correspondiente. Este último tratado por medio de 6 g de NaCN en 105 ml de DMSO, durante 8 horas a 80 °C y concentración y recogida mediante agua/éter, permite obtener con un rendimiento de 82 %, 9 g de cianuro de (5,6 - dimetoxi - 2 - indanil) - metilo.

10 Partiendo de 25 de cianuro de (5,6 - dimetoxi - 2 - indanil) - metilo, calentados a reflujo durante 18 horas con 20 g de KOH, 250 ml de etanol y 31 ml de agua, y concentración de la mezcla de reacción, acidificación y extracción, se obtienen 24 g de ácido (5,6 - dimetoxi - 2 - indanil) - acético.

15 Partiendo de 31 g de ácido (5,6 - dimetoxi - 2 - indanil) - acético, 400 ml de cloruro de metilo y 21,3 g de carbonil - diimidazol, agitados conjuntamente durante 2 horas a la temperatura ambiente, y a continuación saturación de la mezcla de reacción por metilamina durante 4 horas y finalmente lavado con agua y concentración, se obtienen 33 g de N - [(5,6 - dimetoxi - 2 - indanil) - metil - carbonil] - N - (metil) - amina (Rendimiento teórico).

20 37 g de N - [(5,6 - dimetoxi - 2 - indanil) - metil - carbonil] - N - (metil) - amina se tratan con 8,5 g de LiAlH₄ en 470 ml de tetrahidrofurano a reflujo durante 6 horas, después de lo cual la mezcla se hidroliza y se concentra para proporcionar finalmente 24 g de N - [(5,6 - dimetoxi - 2 - indanil) - etil] - N - (metil) - amina (Rendimiento: 69 %).

25 Partiendo de 7 g de la amina así obtenida, 8,7 g de 7,8 - dimetoxi - 3 - [3 - yodo - propil] - 1,3 - dihidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona, 400 ml de cianuro de metilo y 16,5 g de carbonato potásico, se obtienen 12,5 g de 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [(4,5 - dimetoxi - 2 - indanil) - etil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3 - dihidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona (Rendimiento: 85 %).

30 Esta última añadida a 180 ml de etanol y 6 ml de ácido acético se hidrogena en presencia de 6 g de hidróxido de paladio para proporcionar el 7,8 - dimetil - 3 - {3 - {N - [2 - (5,6 - dimetoxi - 2 - indanil) - etil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3,4,5 - tetrahidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona, P.F. (MK): 102 - 107 °C (éter isopropílico) (Rendimiento: 7 %).

35 Ejemplo 13

7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [(4,5 - dimetoxi - 1 - metil - benzo - ciclobutan - 1 - il) - metil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3,4,5 - tetrahidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

40 Operando como en el ejemplo 9:

45 Partiendo de 20 g de cianuro de 4,5 - dimetoxi - benzo - ciclobut - 1 - ilo, 35 ml de diisopropilamina, 2,5 mol de butil - litio en 100 ml de hexano, 170 ml de tetrahidro - furano y 123 ml de yoduro de metilo, se obtienen 22 g de cianuro de 4,5 - dimetoxi - 1 - metil - benzo - ciclobutan - 1 - ilo, bajo la forma de aceite (Rendimiento 97 %) que tratado durante 4 horas a reflujo con 17,5 g de potasa, 220 ml de etanol y 27 ml de agua, y a continuación concentración de la mezcla, acidificación y extracción por medio de acetato de etilo proporciona 20 g de ácido (4,5 - dimetoxi) - 1 - metil - benzo - ciclobutan - 1 - oico bajo forma de aceite (Rendimiento: 92%).

50 Estos 20 g de ácido se agitan durante 1 noche con 14,6 g de carbonil - diimidazol en 200 ml de cloruro de metileno, después de lo cual el conjunto se satura por medio de 15 g de metilamina. Después de lavar con agua y concentrar, se obtienen 9,7 g de N - [(4,5 - dimetoxi - 1 - metil - benzo - ciclobutan - 1 - il) - carbonil] - N - metilamina (Rendto. 47,6 %), los cuales, tratados durante 24 horas a la temperatura ambiente y 4 horas a reflujo con 2,6 g LiAlH₄ en 140 ml de tetrahidrofurano proporcionan, después de hidrólisis de la mezcla de reacción por medio de agua y sosa y después de concentración, 9 g de N - [(4,5 - dimetoxi - 1 - metil - benzo - ciclobutan - 1 - il) - metil] - N - (metil) - amina. (Rendto. 95 %).

60 Partiendo de 4,4 g de la amina así obtenida y 7,7 g de 7,8 - dimetoxi - 3 - [3 - (yodo) - propil] - 1,3 - dihidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona en 160 ml de acetona en presencia de 9,1 g de carbonato potásico, operando como en el ejemplo 1, fase C, se obtienen 12,4 g de 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [4,5 - dimetoxi - 1 - metil - benzo - ciclobutan - 1 - il) - metil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3 - dihidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona. (Rendimiento 95 %).

ES 2 067 314 T3

Partiendo de 12 g de éste último producto, 125 ml de etanol, 2,6 ml de ácido acético y 6 g de hidróxido de paladio, se obtienen, operando como en el ejemplo 1 fase D, 3,3 g de 7,8 - dimetoxi - 1 - metil - benzo - ciclobutan - 1 - il) - metil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3,4,5 - tetrahidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona, P.F. (MK): 105 - 108 °C.

Ejemplo 14

7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [(furo - [2,3 - b] - benzo - ciclobutan - 6 - il) - metil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3,4,5 - tetrahidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona.

Partiendo de 25 g de clorohidrato de [5 - metoxi - benzo - ciclobutan - 1 - il) - metil] - amina, tratados durante 1 noche bajo agitación con 41,7 ml de trietilamina y 10,6 ml de cloruro de acetilo en 300 ml de cloruro de metileno, se obtienen 25,8 g de N - [(5 - metoxi - benzo - ciclobutan - 1 - il) - metil] - N - acetil - amina, aceite (Rendimiento teórico).

5,6 g del producto así obtenido, en 375 ml de CHCl_3 se tratan bajo agitación a 0 °C durante 2 horas con 130 ml de BBr_3 , y, después de añadir etanol, concentración y lavado, se obtienen 23 g de N - [(5 - hidroxil - benzo - ciclobutan - 1 - il) - metil] - N - acetil - amina, aceite (Rendimiento 98 %).

El conjunto del producto así obtenido se trata durante 4 horas a 0 °C con 13 ml de ClCH_2CN , 297 ml de una solución molar de BCl_3 en CHCl_2 y 16,6 g de AlCl_3 y 65 ml de CH_2Cl_2 .

El conjunto se lava a continuación con agua y se concentra para obtener 21 g de N - [3 - oxo - 2,3 - dihidro - furo - [2,3 - b] - benzo - ciclobutan - 6 - il) - metil] - N - acetil - amina, aceite (Rendimiento 75 %).

Estos 21 g de producto se tratan durante 17 horas a la temperatura ambiente con 6,4 g de NaBH_3 en 210 ml de metanol y 110 ml de NaHCO_3 . Después de dilución de la mezcla con HCl y extracción con acetato de etilo, se obtienen 15,8 g de N - [furo - [2,3 - b] - benzo - ciclobutan - 6 - il) - metil] - N - acetil - amina, P.F. (MK): 100 - 102 °C (Rendimiento 75 %).

Dichos 15,8 g de amina se mantienen durante 20 horas a reflujo con 700 ml de metanol, 220 ml de HCl concentrado y 220 ml de agua. A continuación, la mezcla de reacción se concentra y se recoge con CH_3CN para proporcionar 9,3 g de clorohidrato de N - [(furo - [2,3 - b] - benzo - ciclobutan - 6 - il) - metil] - amina P.F. (MK): 268 - 270 °C (Rendimiento 60 %).

2,25 g de dicho clorohidrato se ponen a reaccionar durante 21 horas a la temperatura ambiente con 1,13 ml de $\text{ClCOOC}_2\text{H}_5$, 3,3 ml de trietilamina y 3,3 ml de cloruro de metileno. Después de lavado con agua y concentración, se obtienen 1,65 g de N - [(furo - [2,3 - b] - benzo - ciclobutan - 6 - il) - metil] - N - (etil - oxicarbonil) - amina, aceite (Rendimiento: 69%).

El conjunto de este producto se trata durante 6 horas a reflujo con 0,5 g de LiAlH_4 en 30 ml de tetrahydrofurano; a continuación la mezcla de reacción se hidroliza y se concentra seguidamente para proporcionar 1,3 g de N - (furo - [2,3 - b] - benzo - ciclobutan - 6 - il) - metil] - N - metil - amina (Rendimiento teórico).

1,2 g de N - [(furo - [2,3 - b] - benzo - ciclobutan - 6 - il) - metil] - N - metil - amina, 1,9 g de 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - cloropropil} - 1,3,4,5 - tetrahidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona y 13 ml de trietilamina se calientan durante 3 horas a 60 °C, y a continuación durante 1 hora a reflujo. Después de extracción y lavado con sosa de la mezcla de reacción, se obtiene 1 g de 7,8 - dimetoxi - 3 - {3 - {N - [(furo - [2,3 - b] - benzo - ciclobutan - 6 - il) - metil] - N - (metil) - amino} - propil} - 1,3,4,5 - tetrahidro - 2H - 3 - benzacepin - 2 - ona (Rendimiento 31%), P.F. (MK) del diclorohidrato correspondiente: 180 - 188 °C.

Ejemplo 15

Estudio farmacológico

A - Estudio in vivo

Efectos hemodinámicos de los compuestos de la invención en la rata despierta.

ES 2 067 314 T3

Protocolo de estudio.

Unas ratas Wistar machos (350 400 g) se anestesian mediante administración intraperitoneal de una mezcla de ketamina (Imalgene® 1000; 140 mg/kg) y de acetopromacina (Veratranquil® 1 % ; 14 mg/kg).

5 La arteria femoral y la vena yugular se cateterizan, respectivamente para medir la presión arterial y la frecuencia cardíaca y para la inyección intravenosa de los compuestos sometidos a prueba. Los animales se utilizan después de un período postoperatorio de 48 horas.

10 El día del experimento, se respeta un período de estabilización de 1 hora de los parámetros hemodinámicos. Los tratamientos se administran por vía intravenosa o por vía oral. Un grupo testigo recibe el disolvente utilizado, en las mismas condiciones experimentales.

La frecuencia cardíaca y la presión arterial media se siguen de manera continua hasta 6 horas después del tratamiento.

15

Resultados

Efecto de los compuestos de la invención, administrados por vía intravenosa, sobre la frecuencia cardíaca (EC) de ratas despiertas.

20

| | | Evolución FC (Δ %) | | | |
|-----------|------------------|----------------------------|--------------|--------------|--------------|
| | Dosis (mg/kg) | 30 min | 1 h | 4 h | 6 h |
| Control | | 1 ± 2 | 2 ± 2 | $- 3 \pm 1$ | $- 5 \pm 1$ |
| Ejemplo 1 | 0,5 | $- 9 \pm 4$ | $- 10 \pm 2$ | $- 12 \pm 4$ | $- 17 \pm 3$ |
| | 1 | $- 18 \pm 3$ | $- 21 \pm 3$ | $- 16 \pm 5$ | $- 16 \pm 3$ |
| | 2 | $- 29 \pm 2$ | $- 26 \pm 3$ | $- 14 \pm 2$ | $- 16 \pm 1$ |
| Ejemplo 9 | 0,5 | $- 14 \pm 4$ | $- 16 \pm 5$ | $- 12 \pm 3$ | $- 14 \pm 2$ |
| | 1 | $- 31 \pm 6$ | $- 32 \pm 7$ | $- 21 \pm 5$ | $- 21 \pm 4$ |
| | 2 | $- 34 \pm 3$ | $- 35 \pm 4$ | $- 24 \pm 4$ | $- 24 \pm 4$ |

30

35

40

Efecto de los compuestos de la invención, administrados por vía oral, sobre la frecuencia cardíaca (FC) de ratas despiertas.

45

50

(Ver Tabla en la página siguiente)

55

60

ES 2 067 314 T3

| | | Evolución FC (Δ %) | | | |
|----|-----------|----------------------------|--------------|--------------|--------------|
| | | Dosis (mg/kg) | 1 h | 3 h | 6 h |
| 5 | Control | | $- 4 \pm 1$ | $- 3 \pm 1$ | $- 8 \pm 1$ |
| 10 | Ejemplo 1 | 1,5 | $- 14 \pm 4$ | $- 19 \pm 4$ | $- 19 \pm 2$ |
| | | 3 | $- 22 \pm 4$ | $- 28 \pm 3$ | $- 26 \pm 1$ |
| | | 6 | $- 14 \pm 3$ | $- 26 \pm 3$ | $- 29 \pm 4$ |
| 15 | Ejemplo 9 | 1,5 | $- 10 \pm 5$ | $- 13 \pm 5$ | $- 19 \pm 4$ |
| | | 3 | $- 15 \pm 2$ | $- 31 \pm 3$ | $- 35 \pm 3$ |
| 20 | | 6 | $- 16 \pm 3$ | $- 27 \pm 2$ | $- 37 \pm 3$ |

Los compuestos de la invención tienen una actividad bradicardizante potente y de larga duración tanto después de la administración por vía intravenosa como por vía oral.

Este efecto sobre la frecuencia cardíaca no va acompañada de efectos perjudiciales para la presión arterial.

B - *Estudio in vitro*

Efecto sobre la frecuencia espontánea de aurícula derecha de rata.

Protocolo de estudio.

Los corazones de ratas Wistar machos (325 - 350 g) anestesiadas con pentobarbital sódico (30 mg/kg IP) se toman rápidamente, las aurículas derechas se aíslan y se enganchan en un captador de tensión Statham[®] (UC₂ - Gould) con una tensión inicial de 0,5 g. La frecuencia de la actividad contráctil espontánea se calcula por medio de un contador Biotach - Gould.

La solución fisiológica utilizada tiene la composición siguiente (mM) NaCl 112; KCl 5; KH₂PO₄ 1; MgSO₄ 1,2; CaCl₂ 2,5; NaHCO₃ 25; Glucosa 11,5; EDTA 0,026; pH 7,4. Se airea por medio de una mezcla de 95 % de O₂ - 5 % de CO₂ y se termostata a 35°C.

Después de 30 minutos de estabilización, concentraciones cumulativas de los compuestos comprobados se añaden al medio todas los 30 minutos.

Resultados

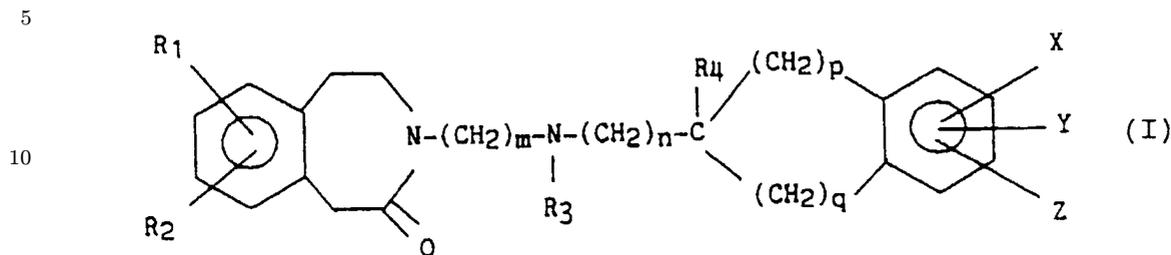
Los compuestos de la invención reducen de manera potente (que depende de la concentración), la frecuencia espontánea de las aurículas derechas aisladas.

A título de ejemplo, los compuestos de los ejemplos 1 y 9 reducen en 43 % y en 68 % la frecuencia de las aurículas a la concentración de $3 \cdot 10^{-6}$ M.

Estos experimentos demuestran que la actividad bradicardizante de los compuestos de la invención resulta de una actividad directa sobre el nodo sinusal responsable de la actividad pacemaker cardíaca.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula general (I):



en la cual:

m representa un número entero de 2 a 5,

20 n representa un número entero de 1 a 6,

p y q, idénticos o diferentes, representan 0 o un número entero de 1 a 2

25 con la condición de que la suma p + q sea igual a 1 ó 2,

R₁ y R₂, idénticos o diferentes, representan un grupo elegido entre:

– hidrógeno,

30 – halógeno,

35 – hidroxilo,

– alcoxilo inferior,

40 – fenilalcoxilo inferior,

– y fenilalcoxilo inferior sustituido,

45 o R₁ y R₂ forman conjuntamente, cuando están soportados por 2 átomos de carbono adyacentes, un grupo - O - (CH₂)_r - O - en el cual r representa un número entero igual a 1 ó 2,

R₃ representa un grupo elegido entre:

50 – hidrógeno,

– alquilo inferior,

55 – alquenilo inferior,

– cicloalquilo,

60 – cicloalquil - alquilo inferior,

ES 2 067 314 T3

– fenilalquilo inferior,

– fenilalquilo inferior sustituido,

5

– - CO - R₅ o - CO - O - R₅

10

significando R₅ un grupo elegido entre: hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, fenilo, fenilo sustituido, fenilalquilo inferior, fenilalquilo inferior sustituido, cicloalquilo inferior, y cicloalquil - alquilo inferior,

– y - CO - NR₆R₇, teniendo R₆ y R₇, idénticos o diferentes, los mismos significados que para el grupo R₅ tal y como está definido en lo que antecede,

15

o R₆ y R₇ forman conjuntamente, con el átomo de nitrógeno que los soporta, un ciclo saturado de 4 a 7 eslabones,

R₄ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior;

20

X, Y, Z, idénticos o diferentes, representan un grupo elegido entre:

– hidrógeno,

25

– halógeno,

– hidroxilo,

30

– alcóxilo inferior,

– fenilalcóxilo inferior sustituido,

35

– o X e Y, o Y y Z, forman conjuntamente, cuando están soportados por dos átomos de carbono adyacentes, un grupo - O - (CH₂)_r - O - en el cual r representa un número entero igual a 1 ó 2, un grupo - O - (CH₂)₂ - o un grupo - O - CH=CH - ;

40

quedando entendido que el término “sustituido” que afecta a los grupos “fenilo”, “fenilalquilo inferior” y “fenilalcóxilo inferior” significa que estos grupos pueden ser sustituidos, en el núcleo fenilo, por uno o varios sustituyentes elegidos entre: los átomos de halógeno, y los radicales: hidroxilo, trifluorometilo, alquilo inferior, y alcóxilo inferior, quedando entendido:

45

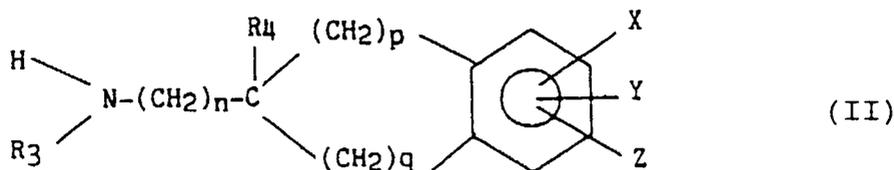
– que los términos “alquilo inferior” y “alcóxilo inferior” significan grupos carbonados saturados lineales o ramificados conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono,

– que los términos “alqueno inferior” y “alquino inferior” designan grupos insaturados lineales o ramificados conteniendo de 2 a 6 átomos de carbono,

50

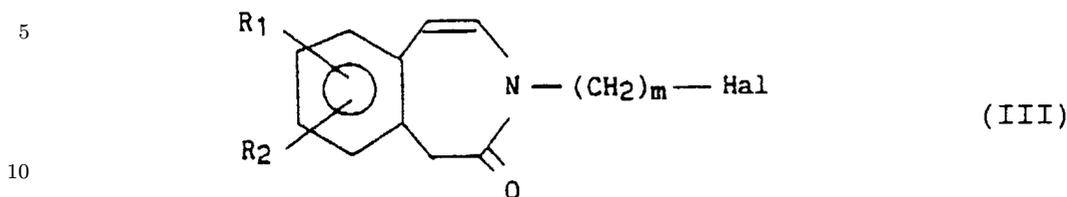
– que el término “cicloalquilo” designa un ciclo hidrocarbonado saturado conteniendo de 3 a 8 eslabones, sus eventuales isómeros ópticos, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, **caracterizado** porque: se condensa una amina de fórmula (II):

55

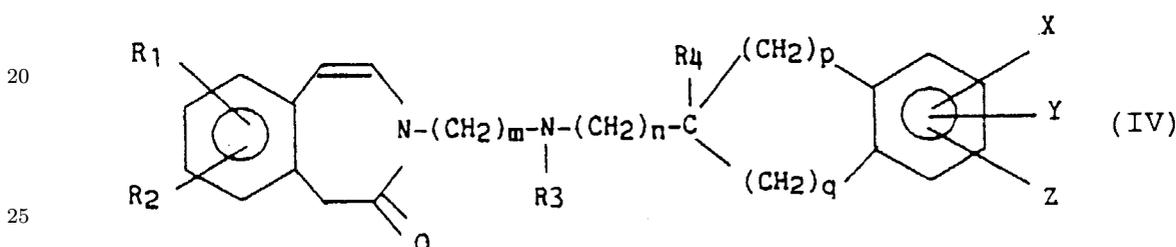


60

en la cual R_3 , R_4 , X , Y , Z , n , p y q son tales como han sido definidos precedentemente, bajo forma racémica u ópticamente activa cuando existe un carbono asimétrico, con un compuesto de fórmula (III):



en la cual R_1 , R_2 y m son tales como han sido definidos precedentemente, y Hal representa un átomo de halógeno, para obtener un compuesto de fórmula (IV):



en la cual R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X , Y , Z , m , n , p y q son tales como han sido definidos precedentemente, bajo forma racémica u ópticamente activa cuando existe un carbono asimétrico, y se somete el compuesto de fórmula IV así obtenido a una hidrogenación con el fin de obtener un compuesto de fórmula (I), pudiendo dicho compuesto de fórmula (I), si se desea:

- ser purificado por una técnica clásica de cristalización y/o de cromatografía,
- y/o ser salificado con un ácido farmacéuticamente aceptable,

quedando entendido que los compuestos de fórmula (I), cuando tienen un carbono asimétrico, pueden ser preparados bajo una forma ópticamente activa no solamente utilizando materias primas ópticamente activas, sino también partiendo de los compuestos racémicos de fórmula (I) correspondientes, por métodos clásicos de separación de los isómeros ópticos.

NOTA INFORMATIVA: Conforme a la reserva del art. 167.2 del Convenio de Patentes Europeas (CPE) y a la Disposición Transitoria del RD 2424/1986, de 10 de octubre, relativo a la aplicación del Convenio de Patente Europea, las patentes europeas que designen a España y solicitadas antes del 7-10-1992, no producirán ningún efecto en España en la medida en que confieran protección a productos químicos y farmacéuticos como tales.

Esta información no prejuzga que la patente esté o no incluida en la mencionada reserva.
