



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 029**

51 Int. Cl.:

C07D 409/14 (2006.01) **C07D 409/12** (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01) **C07D 413/04** (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01) **C07D 471/04** (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01) **A61P 29/00** (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01) **A61P 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06763910 .4**

96 Fecha de presentación : **28.06.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1899330**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.03.2008**

54

Título: **Glicinamidas sustituidas con efecto antitrombótico e inhibidor del factor Xa.**

30

Prioridad: **30.06.2005 EP 05014270**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.04.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.04.2011

73

Titular/es: **BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH & Co.
KG.**

72

Inventor/es: **Wienen, Wolfgang;
Pfau, Roland;
Gerlach, Kai;
Dahmann, Georg;
Priepke, Henning;
Nar, Herbert;
Handschuh, Sandra y
Schuler-Metz, Annette**

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

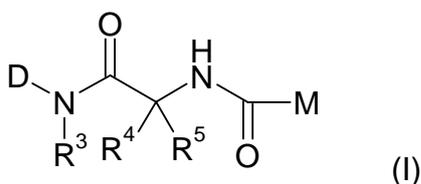
ES 2 357 029 T3

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

El documento WO 2004/046138 da a conocer derivados de glicinamida con efecto antitrombótico e inhibidor del factor Xa.

Objeto de la presente invención son nuevas glicinamidas sustituidas de
5 la fórmula general (I)



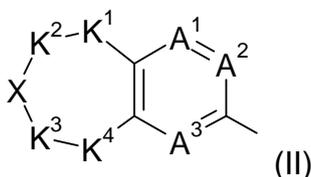
10 sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos, los cuales presentan valiosas propiedades.

Los compuestos de la fórmula general (I) anterior, así como sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases
15 inorgánicos u orgánicos, y sus estereoisómeros presentan valiosas propiedades farmacológicas, en particular un efecto antitrombótico y un efecto inhibidor del factor Xa.

Objeto de la presente invención son nuevos compuestos de la fórmula general (I) anterior, su preparación, los medicamentos que contienen los
20 compuestos farmacológicamente activos, su preparación y uso.

Una 1ª forma de realización de la presente invención abarca aquellos compuestos de la fórmula general (I), en los que

D representa un sistema de anillo bicíclico sustituido de la fórmula (II),



25

en el que

K¹ y K⁴,

en cada caso independientemente uno de otro, significan un grupo -CH₂-, -CHR^{7a}-, -CR^{7b}R^{7c}- o un grupo -C(O), y en donde

$R^{7a}/R^{7b}/R^{7c}$,

en cada caso independientemente uno de otro, significan un átomo de fluoro, un grupo hidroxilo, alquiloxi C_{1-5} , tetrahydrofurano, oxetano, amino, alquil C_{1-5} -amino, di-(alquil C_{1-5})-amino, cicloalquilo C_{3-5} -imino o alquil C_{1-5} -carbonilamino,

5

un grupo alquilo C_{1-5} , que puede estar sustituido con 1-3 átomos de fluoro, un grupo hidroxilo-alquilo C_{1-5} , alquiloxi C_{1-5} -alquilo C_{1-5} , amino-alquilo C_{1-5} , alquil C_{1-5} -amino-alquilo C_{1-5} , di-(alquil C_{1-5})-amino-alquilo C_{1-5} , cicloalquilo C_{4-7} -imino-alquilo C_{1-5} , carboxi-alquilo C_{0-5} , alquiloxi C_{1-5} -carbonil-alquilo C_{0-5} , aminocarbonil-alquilo C_{0-5} , alquil C_{1-5} -aminocarbonil-alquilo C_{0-5} , di-(alquil C_{1-5})-aminocarbonil-alquilo C_{0-5} , cicloalquilo C_{4-7} -iminocarbonil-alquilo C_{0-5} ,

10

un grupo fenilo o un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, que puede estar sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados de un grupo nitro, amino, hidroxilo, metoxilo, ciano, alquilo C_{1-5} o un átomo de fluoro, cloro o bromo,

15

en donde al mismo tiempo los dos radicales R^{7b}/R^{7c} no pueden estar unidos al átomo de carbono del anillo a través de un heteroátomo, a excepción de que $-C(R^{7b}R^{7c})-$ corresponda a un grupo $-CF_2$,

20

o

dos radicales R^{7b}/R^{7c} , junto con el átomo de carbono del anillo, pueden formar un carbociclo saturado de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, o un anillo de ciclopenteno, ciclohexeno, oxetano, azetidina, tetano, tetrahydrofurano, pirrolidina, tetrahydrotiofeno, tetrahydropirano, piperidina, sulfuro de pentametileno, hexametenimina, 1,3-dioxolano, 1,4-dioxano, hexahidropiridazina, piperazina, tiomorfolina, morfolina, 2-imidazolidinona, 2-oxazolidinona, tetrahydro-2(1H)-pirimidinona, [1,3]oxazinan-2-ona,

25

30

en donde sus grupos metileno pueden estar sustituidos con 1-2 grupos alquilo C_{1-3} o CF_3 , y/o

sus grupos metileno, en la medida en que no estén unidos

a un heteroátomo, pueden estar sustituidos con 1-2 átomos de fluoro, y/o

en el que un grupo $-\text{CH}_2$, junto a un átomo de N, puede estar reemplazado por un grupo $-\text{CO}$, y/o

5 sus grupos imino pueden estar sustituidos en cada caso con un grupo alquilo C_{1-3} o alquil C_{1-3} -carbonilo, y/o

en el que el átomo de azufre puede estar oxidado en un sulfóxido o grupo sulfona,

K^2 y K^3 ,

10 en cada caso independientemente uno de otro, significan un grupo $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHR}^{8a}-$, $-\text{CR}^{8b}\text{R}^{8c}-$ o un grupo $-\text{C}(\text{O})$, y en donde

$\text{R}^{8a}/\text{R}^{8b}/\text{R}^{8c}$,

en cada caso independientemente uno de otro, significa un grupo alquilo C_{1-5} , que puede estar sustituido con 1-3 átomos de fluoro,

15 un grupo hidroxi-alquilo C_{1-5} , alquiloxi C_{1-5} -alquilo C_{1-5} , amino-

alquilo C_{1-5} , alquil C_{1-5} -amino-alquilo C_{1-5} , di-(alquil C_{1-5})-amino-

alquilo C_{1-5} , cicloalquilen C_{4-7} -imino-alquilo C_{1-5} , carboxi-alquilo

C_{0-5} , alquiloxi C_{1-5} -carbonil-alquilo C_{0-5} , aminocarbonil-alquilo C_{0-5} ,

alquil C_{1-5} -aminocarbonil-alquilo C_{0-5} , di-(alquil C_{1-5})-

20 aminocarbonil-alquilo C_{0-5} , cicloalquilen C_{4-7} -iminocarbonil-alquilo C_{0-5} ,

o dos radicales $\text{R}^{8b}/\text{R}^{8c}$, junto con el átomo de carbono del anillo,

pueden formar un carbociclo saturado de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros,

o un anillo de ciclopenteno, ciclohexeno, oxetano, azetidina,

25 tietano, tetrahydrofurano, pirrolidina, tetrahydrotiofeno,

tetrahydropirano, piperidina, sulfuro de pentametileno,

hexametenimino, hexahidropiridazina, tetrahydro-2(1H)-

pirimidinona, [1,3]oxazinan-2-ona,

en donde sus grupos metileno pueden estar sustituidos con

30 1-2 grupos alquilo C_{1-3} o CF_3 , y/o

sus grupos metileno, en la medida en que no estén unidos a un heteroátomo, pueden estar sustituidos con 1-2 átomos de fluoro, y/o

en el que un grupo $-\text{CH}_2$, junto a un átomo de nitrógeno,

5 puede estar reemplazado por un grupo -CO, y/o
 sus grupos imino pueden estar sustituidos en cada caso
 con un grupo alquilo C₁₋₃ o alquil C₁₋₃-carbonilo, y/o
 en el que el átomo de azufre puede estar oxidado en un
 sulfóxido o grupo sulfona,
 con la condición de que un heteroátomo incorporado por
 R^{8b} o R^{8c} no pueda ser separado por sólo un átomo de
 carbono de X en la fórmula (I), y

10 en la fórmula (II) pueden estar presentes en total como máximo cuatro
 radicales seleccionados de R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{8a}, R^{8b} y R^{8c}, y

X significa un átomo de oxígeno o azufre, un grupo sulfeno, sulfona, o
 un grupo NR¹, en el que

15 R¹ significa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, alquiloxi
 C₁₋₃, amino, alquil C₁₋₃-amino, di-(alquil C₁₋₃)-amino, un grupo
 alquilo C₁₋₅, alquenoil C₂₋₅-CH₂, alquinoil C₂₋₅-CH₂, cicloalquilo
 C₃₋₆, cicloalquenoil C₄₋₆, oxetan-3-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo,
 bencilo, alquil C₁₋₅-carbonilo, trifluorometilcarbonilo,
 cicloalquil C₃₋₆-carbonilo, alquil C₁₋₅-sulfonilo, cicloalquil C₃₋₆-
 sulfonilo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₅-aminocarbonilo, di-
 20 (alquil C₁₋₅)-aminocarbonilo, alquiloxi C₁₋₅-carbonilo,
 cicloalquilen C₄₋₇-iminocarbonilo,

25 en donde los grupos metileno y metilo que se
 encuentran en los grupos mencionados
 precedentemente pueden estar adicionalmente
 sustituidos con un grupo alquilo C₁₋₃, carboxi, alcoxi
 C₁₋₅-carbonilo o con un grupo hidroxilo, alquiloxi C₁₋₅,
 amino, alquil C₁₋₅-amino, dialquil C₁₋₅-amino o
 cicloalquilen C₄₋₇-imino, en la medida en que los
 grupos metileno o metilo no estén unidos directamente
 30 a un heteroátomo del grupo O, N o S, y/o

uno a tres átomos de hidrógeno pueden estar
 reemplazados por átomos de fluro, en la medida en
 que los grupos metileno o metilo no estén unidos
 directamente a un heteroátomo del grupo O, N o S,

y en el que

A¹ significa N o CR¹⁰,

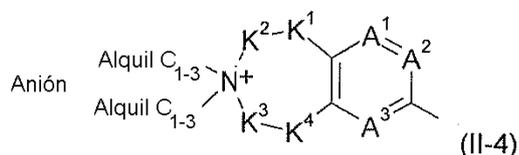
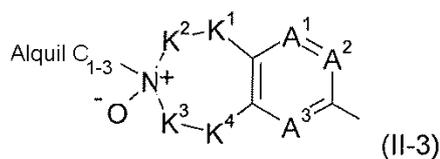
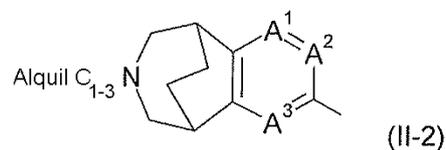
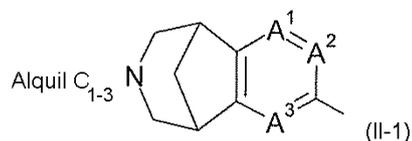
A² significa N o CR¹¹,

A³ significa N o CR¹²,

5 en donde R¹⁰, R¹¹ y R¹², en cada caso independientemente uno de otro, significan un átomo de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo o yodo, o un grupo alquilo C₁₋₅, CF₃, alquenilo C₂₋₅, alquinilo C₂₋₅, un grupo ciano, carboxi, alquiloxi C₁₋₅-carbonilo, hidroxilo, alquiloxi C₁₋₃, CF₃O-, CHF₂O-, CH₂FO-, amino, alquil C₁₋₅-amino, di-(alquil C₁₋₅)-amino o cicloalquilen C₄₋₇-imino, o

10

D representa uno de los cuatro grupos (II-1), (II-2), (II-3) o (II-4)



en la que los radicales A1, A2, A3, K1, K2, K3, K4 están definidos como arriba, y

15

Anión en (II-4) significa un fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, hidrógeno-sulfato, fosfato, hidrógeno-fosfato, benzoato, salicilato, succinato, citrato o tartrato,

R³ significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₃, y

R⁴ y R⁵, en cada caso independientemente uno de otro, significan

20

un átomo de hidrógeno,

un grupo alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆ de cadena lineal o ramificada,

en donde los átomos de hidrógeno de los fragmentos metileno y/o

metilo del grupo alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆ de cadena lineal o ramificada pueden estar reemplazados, eventualmente en su totalidad o en parte, con átomos de fluro, y/o

5 en donde uno o dos átomos de hidrógeno del grupo alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆ de cadena lineal o ramificada pueden estar sustituidos en sus fragmentos metileno y/o metilo, eventualmente en cada caso independientemente uno de otro, con un grupo cicloalquilo C₃₋₇, un grupo nitrilo, hidroxilo o alquiloxi C₁₋₅,

10 en donde los átomos de hidrógeno del grupo alquiloxi C₁₋₅ pueden estar reemplazados, eventualmente en su totalidad o en parte, por átomos de fluro, un grupo aliloxi, propargiloxi, fenilmetiloxi, fenetiloxi, alquil C₁₋₅-carboniloxi, alquiloxi C₁₋₅-carboniloxi, carboxi-alquiloxi C₁₋₅, alquiloxi C₁₋₅-carbonil-alquiloxi C₁₋₅, alquiloxi C₁₋₅-alquiloxi C₂₋₅, mercapto, alquil C₁₋₅-sulfanilo, alquil C₁₋₅-sulfinilo, alquil C₁₋₅-sulfonilo, carboxi, alquiloxi C₁₋₅-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₅-aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₅)-aminocarbonilo, alquil C₁₋₅-aminocarboniloxi, di-(alquil C₁₋₅)-aminocarboniloxi, cicloalquilen C₄₋₇-iminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil C₁₋₅-aminosulfonilo, di-(alquil C₁₋₅)-aminosulfonilo, cicloalquilen C₄₋₇-iminosulfonilo, di-(alquil C₁₋₅)-fosforilo, amino, alquil C₁₋₅-amino, di-(alquil C₁₋₅)-amino, alquil C₁₋₅-carbonilamino, trifluoroacetilamino, alquiloxi C₁₋₅-alquil C₁₋₅-carbonilamino, fenilcarbonilamino, alquil C₁₋₅-aminocarbonilamino, di-(alquil C₁₋₅)-aminocarbonilamino, alquiloxi C₁₋₅-carbonilamino, fenilmetiloxi-carbonilamino, alquiloxi C₁₋₅-alquiloxi-C₂₋₅-alquil-C₁₋₂-carbonilamino, alquil C₁₋₅-sulfonilamino, N-(alquil C₁₋₅-sulfonil)-alquil C₁₋₅-amino, cicloalquil C₃₋₆-carbonilamino, 4-morfolinocarbonilamino, o un grupo morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo,

en donde los carbociclos y heterociclos en el anillo antes

mencionados pueden estar sustituidos en cada caso con 1 a 4 grupos alquilo C₁₋₃ o alquil C₁₋₃-carbonilo, o en cada caso con 1 ó 2 grupos oxo, y/o

5 en donde los radicales fenilo y heteroarilo antes mencionados pueden estar reemplazados por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, bromo, metilo, metoxi, amino o trifluorometilo, o dos átomos de carbono vecinos de un anillo de fenilo pueden estar sustituidos con un grupo -CH₂-O-CH₂, y/o

10 en donde los grupos alquilo antes mencionados pueden estar sustituidos con un grupo ciano-alquiloxi C₁₋₅-carbonilo o carboxi,

en donde las amidas de ácido carboxílico o sulfónico antes mencionadas pueden estar eventualmente sustituidas en el

15 nitrógeno, adicionalmente, con un grupo alquilo C₁₋₅,

y/o en donde los átomos de hidrógeno de los átomos de carbono sp²-hibridados del grupo alqueno C₂₋₆ de cadena lineal o ramificada pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de fluoro,

20 un grupo carboxi, aminocarbonilo, alquil C₁₋₅-aminocarbonilo, cicloalquil C₃₋₆-aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₅)-aminocarbonilo, alquiloxi C₁₋₅-carbonilo, cicloalquilen C₄₋₇-iminocarbonilo,

un grupo fenilo, heteroarilo mono- o bi-cíclico, fenil-alquilo C₁₋₅ o heteroaril-alquilo C₁₋₅ mono- o bi-cíclico,

25 que en la parte de fenilo o heteroarilo puede estar sustituido, eventualmente una a tres veces, con sustituyentes, iguales o diferentes, seleccionados del grupo consistente en átomos de fluoro, cloro, bromo y yodo, y grupos alquilo C₁₋₅, trifluorometilo, bencilo, amino, nitro, alquil C₁₋₅-amino, di-(alquil C₁₋₅)-amino,

30 hidroxilo, alquiloxi C₁₋₅, mono-, di- o trifluorometoxi, carboxi y alquiloxi C₁₋₅-carbonilo,

o dos átomos de carbono vecinos de un anillo de fenilo pueden estar sustituidos con un grupo -CH₂-O-CH₂,

significan un grupo cicloalquilo C₃₋₇, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo,

5 que puede estar eventualmente sustituido con uno o dos radicales, independientemente seleccionados uno de otro, de alquilo C₁₋₃, acetilo, alquiloxi C₁₋₅-carbonilo e hidroxycarbonilo, o R⁴ y R⁵ junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo C₃₋₇ o cicloalquenilo C₅₋₇, en donde uno de los grupos metileno de un grupo cicloalquilo C₄₋₇ puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno o azufre o por 10 un grupo -NH, -N(alquilo C₁₋₅), -N(alquil C₁₋₄-carbonilo), -N(alquiloxi C₁₋₄-carbonilo) o por un grupo carbonilo, sulfinilo o sulfonilo, y/o en donde dos grupos metileno, directamente vecinos, de un grupo cicloalquilo C₄₋₇ pueden estar reemplazados juntos por un grupo 15 -C(O)NH, -C(O)N(alquilo C₁₋₅), -S(O)₂NH o -S(O)₂N(alquilo C₁₋₅), y/o en donde 1 a 3 átomos de carbono de un grupo cicloalquilo C₃₋₇, eventualmente de forma independiente uno de otro, pueden estar sustituidos en cada caso con uno o dos átomos de fluro o uno o 20 dos grupos alquilo C₁₋₅, o con un grupo hidroxilo, alquiloxi C₁₋₅, formiloxi, alquil C₁₋₅-carboniloxi, alquil C₁₋₅-sulfanilo, alquil C₁₋₅-sulfonilo, aminosulfonilo, alquil C₁₋₅-aminosulfonilo, di-(alquil C₁₋₅)-aminosulfonilo, cicloalquilen C₄₋₇-iminosulfonilo, amino, alquil C₁₋₅-amino, di-(alquil C₁₋₅)-amino, alquil C₁₋₅-carbonilamino, alquil 25 C₁₋₅-sulfonilamino, *N*-(alquil C₁₋₅-sulfonil)-alquil C₁₋₅-amino, cicloalquil C₃₋₆-carbonilamino, nitrilo, carboxi-alquilo C₁₋₅, alquiloxi C₁₋₅-carbonil-alquilo C₁₋₅, carboxi, alquiloxi C₁₋₅-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₅-aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₅)-aminocarbonilo o cicloalquilen C₄₋₇-iminocarbonilo, y/o 30 en donde 1 a 2 átomos de carbono de un grupo cicloalquenilo C₅₋₇ pueden estar sustituidos, eventualmente de forma independiente uno de otro, en cada caso con un grupo alquilo C₁₋₅, nitrilo, carboxi-alquilo C₁₋₅, alquiloxi C₁₋₅-carbonil-alquilo C₁₋₅, carboxi, alquiloxi C₁₋₅-carbonilo, aminocarbonilo, alquil

C₁₋₅-aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₅)-aminocarbonilo, cicloalquilen C₃₋₆-iminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil C₁₋₅-aminosulfonilo, di-(alquil C₁₋₅)-aminosulfonilo, cicloalquilen C₃₋₆-iminosulfonilo ó 1-2 átomos de fluoro, y/o

5 1 a 2 átomos de carbono de un grupo cicloalqueno C₄₋₇, que no están unidos a través de un doble enlace a otro átomo de carbono, pueden estar sustituidos, eventualmente de forma independiente uno de otro, con un grupo hidroxilo, alquiloxi C₁₋₅, alquil C₁₋₅-carboniloxi, alquil C₁₋₅-sulfanilo, alquil C₁₋₅-sulfonilo, amino, alquil C₁₋₅-amino, di-(alquil C₁₋₅)-amino, alquil C₁₋₅-carbonilamino, alquil C₁₋₅-sulfonilamino, N-(alquil C₁₋₅-sulfonil)-alquil C₁₋₅-amino o cicloalquil C₃₋₆-carbonilamino, con la condición de que esté excluido un grupo cicloalquilo C₃₋₇ o cicloalqueno C₅₋₇ de este tipo, formado junto con R⁴ y R⁵,

15 en el que dos heteroátomos en el ciclo del grupo oxígeno y nitrógeno están separados uno de otro exactamente por un grupo -CH₂ eventualmente sustituido, y/o

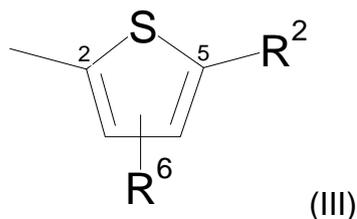
en el que uno o los dos grupos metileno del ciclo, que están directamente unidos con el átomo de carbono, al que están unidos los radicales R⁴ y R⁵, están reemplazados por un heteroátomo del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, y/o

20 en el que un sustituyente unido al grupo cíclico, el cual se distingue porque un heteroátomo del grupo oxígeno, nitrógeno, azufre y fluoro está directamente unido al grupo cíclico, está separado de otro heteroátomo del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, con excepción del grupo sulfona, a través de exactamente un grupo metileno eventualmente sustituido, y/o

25 en el que dos átomos en el anillo forman un enlace -O-O o -S-O,

30

M representa un anillo de tiofeno conforme a la fórmula (III),



5 el cual está unido a través de la posición 2 al grupo carbonilo en la fórmula (I) y en la posición 5 está sustituido con R^2 y, eventualmente, de forma adicional, con R^6 , en donde

R^2 significa un átomo de hidrógeno, fluro, cloro, bromo o yodo, o un grupo metoxi, alquilo C_{1-2} , formilo, NH_2CO o etinilo,

R^6 significa un átomo de hidrógeno, fluro, cloro, bromo o yodo, o un grupo alquilo C_{1-2} o amino,

10 en donde, si no se mencionó de otra manera, por la expresión „grupo heteroarilo“ mencionada precedentemente en las definiciones, se ha de entender un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en donde

el grupo heteroarilo de 6 miembros contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, y

15 el grupo heteroarilo de 5 miembros contiene un grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3} , un átomo de oxígeno o azufre, o

un grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3} o un átomo de oxígeno o azufre y, adicionalmente, uno o dos átomos de nitrógeno, o

20 un grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C_{1-3} y tres átomos de nitrógeno,

y, además, a los grupos heteroarilo monocíclicos precedentemente mencionados puede estar condensado, a través de dos átomos de carbono vecinos, un anillo de fenilo eventualmente sustituido con un átomo de fluro, cloro o bromo, un grupo alquilo C_{1-3} , hidroxil, alquilo C_{1-3} , un grupo amino, alquil C_{1-3} -amino, di-(alquil C_{1-3})-amino o cicloalquilen C_{3-6} -imino,

y la unión se efectúa a través de un átomo de nitrógeno o a través de un átomo de carbono de la parte heterocíclica o de un anillo de fenilo condensado,

y en donde, si no se mencionó de otra manera, por la expresión „átomo de halógeno“ mencionada precedentemente en las definiciones, se ha de entender un átomo del grupo fluoro, cloro, bromo y yodo,

y en donde los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo y alquiloxi contenidos en las definiciones precedentemente mencionadas, que presentan más de dos átomos de carbono, en la medida en que no se mencione de otro modo, pueden ser de cadena lineal o ramificada y los grupos alquilo en las radicales dialquilados precedentemente mencionados, por ejemplo los grupos dialquilamino, pueden ser iguales o diferentes,

y en donde los átomos de hidrógeno de los grupos metilo o etilo contenidos en las definiciones precedentemente mencionadas, si no se mencionó de otro modo, pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de fluoro,

sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

Ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos son el grupo piridilo, *N*-oxipiridilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, [1,2,3]triazinilo, [1,3,5]triazinilo, [1,2,4]triazinilo, pirrolilo, imidazolilo, [1,2,4]triazolilo, [1,2,3]triazolilo, tetrazolilo, furanilo, isoxazolilo, oxazolilo, [1,2,3]oxadiazolilo, [1,2,4]oxadiazolilo, furazanilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, [1,2,3]tiadiazolilo, [1,2,4]tiadiazolilo o [1,2,5]tiadiazolilo.

Ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos son el grupo bencimidazolilo, benzofuranilo, benzo[*c*]furanilo, benzotiofenilo, benzo[*c*]tiofenilo, benzotiazolilo, benzo[*c*]isotiazolilo, benzo[*d*]isotiazolilo, benzooxazolilo, benzo[*c*]isoxazolilo, benzo[*d*]isoxazolilo, benzo[1,2,5]oxadiazolilo, benzo[1,2,5]tiadiazolilo, benzo[1,2,3]tiadiazolilo, benzo[*d*][1,2,3]triazinilo, benzo[1,2,4]triazinilo, benzotriazolilo, cinolinilo, quinolinilo, *N*-oxi-quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, *N*-oxi-quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, indolilo, isoindolilo ó 1-oxa-2,3-diaza-indenilo.

Ejemplos de los grupos alquilo C₁₋₆, precedentemente mencionados en las definiciones, son el grupo metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, *n*-butilo, sec-

butilo, *terc.*-butilo, 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, *neo*-pentilo, 3-metil-2-butilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 3-metil-3-pentilo, 2-metil-3-pentilo, 2,2-dimetil-3-butilo ó 2,3-dimetil-2-butilo.

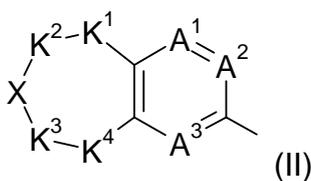
Ejemplos de grupos alquiloxi C₁₋₅ precedentemente mencionados en las definiciones son el grupo metiloxi, etiloxi, 1-propiloxi, 2-propiloxi, *n*-butiloxi, *sec*-butiloxi, *terc.*-butiloxi, 1-pentiloxi, 2-pentiloxi, 3-pentiloxi o *neo*-pentiloxi.

Ejemplos de grupos alquenilo C₂₋₅ precedentemente mencionados en las definiciones son el grupo etenilo, 1-propen-1-ilo, 2-propen-1-ilo, 1-buten-1-ilo, 2-buten-1-ilo, 3-buten-1-ilo, 1-penten-1-ilo, 2-penten-1-ilo, 3-penten-1-ilo, 4-penten-1-ilo, 1-hexen-1-ilo, 2-hexen-1-ilo, 3-hexen-1-ilo, 4-hexen-1-ilo, 5-hexen-1-ilo, but-1-en-2-ilo, but-2-en-2-ilo, but-1-en-3-ilo, 2-metil-prop-2-en-1-ilo, pent-1-en-2-ilo, pent-2-en-2-ilo, pent-3-en-2-ilo, pent-4-en-2-ilo, pent-1-en-3-ilo, pent-2-en-3-ilo, 2-metil-but-1-en-1-ilo, 2-metil-but-2-en-1-ilo, 2-metil-but-3-en-1-ilo ó 2-etil-prop-2-en-1-ilo.

Ejemplos de grupos alquinilo C₂₋₅ precedentemente mencionados en las definiciones son el grupo etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butin-1-ilo, 1-butin-3-ilo, 2-butin-1-ilo, 3-butin-1-ilo, 1-pentin-1-ilo, 1-pentin-3-ilo, 1-pentin-4-ilo, 2-pentin-1-ilo, 2-pentin-3-ilo, 3-pentin-1-ilo, 4-pentin-1-ilo, 2-metil-1-butin-4-ilo, 3-metil-1-butin-1-ilo ó 3-metil-1-butin-3-ilo.

Una 2ª forma de realización de la presente invención abarca aquellos compuestos de la fórmula general (I), en los que

D representa un sistema de anillo bicíclico sustituido de la fórmula (II),



25

en el que

K¹ y K⁴,

en cada caso independientemente uno de otro, significan un grupo -CH₂-, -CHR^{7a}-, -CR^{7b}R^{7c}- o un grupo -C(O), en donde

30 R^{7a}/R^{7b}/R^{7c},

en cada caso independientemente uno de otro, significa un átomo de fluoro, un grupo hidroxilo, alquiloxi C₁₋₅, un grupo alquilo C₁₋₅, que puede estar sustituido con 1-3 átomos de fluoro, un grupo hidroxilo-alquilo C₁₋₅, alquiloxi C₁₋₅-alquilo-C₁₋₅, o significa un grupo fenilo que puede estar sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados de un grupo nitro, amino, hidroxilo, metoxi, ciano, alquilo C₁₋₅ o un átomo de fluoro, cloro o bromo, o significa un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

5

en donde al mismo tiempo los dos radicales R^{7b}/R^{7c} no pueden estar unidos al átomo de carbono del anillo a través de un heteroátomo, a excepción de que -C(R^{7b}R^{7c})- corresponda a un grupo -CF₂, o

10

dos radicales R^{7b}/R^{7c}, junto con el átomo de carbono del anillo, pueden formar un carbociclo saturado de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, o un anillo de ciclopenteno, ciclohexeno, oxetano, tetrahidrofurano o tetrahidropirano,

15

en donde sus grupos metileno pueden estar sustituidos con 1-2 grupos alquilo C₁₋₃ o CF₃, y/o

sus grupos metileno, en la medida en que no estén unidos a un heteroátomo, pueden estar sustituidos con 1-2 átomos de fluoro, y

20

K² y K³,

en cada caso independientemente uno de otro, significan un grupo -CH₂-, -CHR^{8a}-, -CR^{8b}R^{8c}- o un grupo -C(O), y en donde

25

R^{8a}/R^{8b}/R^{8c},

en cada caso independientemente uno de otro, significa un grupo alquilo C₁₋₅, que puede estar sustituido con 1-3 átomos de fluoro, un grupo hidroxilo-alquilo C₁₋₅, alquiloxi C₁₋₅-alquilo C₁₋₅,

30

o dos radicales R^{8b}/R^{8c}, junto con el átomo de carbono del anillo, pueden formar un carbociclo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, o un anillo de ciclopenteno, ciclohexeno, oxetano, tetrahidrofurano o tetrahidropirano,

en donde sus grupos metileno pueden estar sustituidos con 1-2 grupos alquilo C₁₋₃ o CF₃, y/o

sus grupos metileno, en la medida en que no estén unidos a un heteroátomo, pueden estar sustituidos con 1-2 átomos de fluoro,

5 con la condición de que un heteroátomo incorporado por R^{8b} o R^{8c} no pueda ser separado por sólo un átomo de carbono de X en la fórmula (I), y

en la fórmula (II) pueden estar presentes en total como máximo cuatro radicales seleccionados de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{8a} , R^{8b} y R^{8c} , y

10 X significa un átomo de oxígeno o azufre, un grupo sulfeno, sulfona, o un grupo NR^1 , en el que

R^1 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-5} , alquenil $C_{2-5}-CH_2$, alquinil $C_{2-5}-CH_2$, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquenilo C_{4-6} , oxetan-3-ilo, tetrahidrofurán-3-ilo, bencilo, alquil C_{1-5} -carbonilo, 15 trifluorometilcarbonilo, cicloalquil C_{3-6} -carbonilo, alquil C_{1-5} -sulfonilo, cicloalquil C_{3-6} -sulfonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-5} -aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-5})-aminocarbonilo, alquiloxi C_{1-5} -carbonilo, cicloalquilen C_{4-7} -iminocarbonilo,

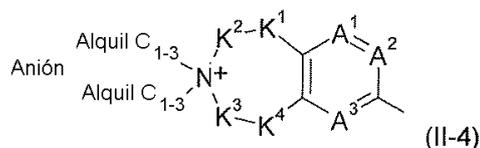
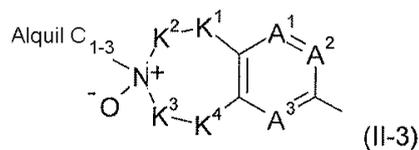
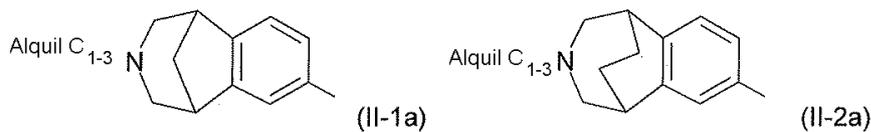
20 en donde los grupos metileno y metilo que se encuentran en los grupos mencionados precedentemente pueden estar adicionalmente sustituidos con un grupo alquilo C_{1-3} , carboxi, alcoxi C_{1-5} -carbonilo o con un grupo hidroxi, alquiloxi C_{1-5} , amino, alquil C_{1-5} -amino, dialquil C_{1-5} -amino o cicloalquilen C_{4-7} -imino, en la medida en que los grupos metileno o metilo no estén unidos directamente a un heteroátomo del grupo O, N o S, y/o

25 uno a tres átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por átomos de fluoro, en la medida en que los grupos metileno o metilo no estén unidos directamente a un heteroátomo del grupo O, N o S,

30 y en el que

A^1 , A^2 y A^3 en cada caso están definidos como se describe en la 1ª forma de realización, o

D representa uno de los cuatro grupos (II-1a), (II-2a), (II-3) o (II-4)



5 en la que los radicales A1, A2, A3, K1, K2, K3, K4 están definidos como arriba, y

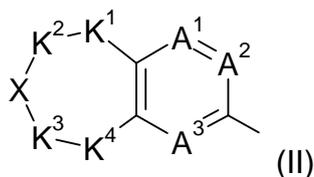
Anión en (II-4) significa un fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, hidrógeno-sulfato, fosfato, hidrógeno-fosfato, benzoato, salicilato, succinato, citrato o tartrato,

y

10 R³ significa un átomo de hidrógeno, y R⁴, R⁵ y M en cada caso están definidos como se describe en la 1^a forma de realización, sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

15 Una 3^a forma de realización de la presente invención abarca aquellos compuestos de la fórmula general (I), en los que

D representa un sistema de anillo bicíclico sustituido de la fórmula (II),



20 en el que

K1, K2, K3 y K4 están definidos como se describe en la 1^a ó 2^a forma de

realización, y en donde

X significa un grupo NR^1 , en el que

R^1 significa un átomo de hidrógeno o
un grupo alquilo C_{1-5} , alquenil $C_{2-5}-CH_2$, alquinil $C_{2-5}-CH_2$,
5 cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquenilo C_{4-6} ,

en donde los grupos metileno y metilo que se
encuentran en los grupos mencionados
precedentemente pueden estar adicionalmente
sustituidos con un grupo alquilo C_{1-3} , carboxi, alcoxi
10 C_{1-5} -carbonilo o con un grupo hidroxil, alquiloxi C_{1-5} ,
amino, alquil C_{1-5} -amino, dialquil C_{1-5} -amino o
cicloalquilen C_{4-7} -imino, en la medida en que los
grupos metileno o metilo no están unidos
directamente a un heteroátomo del grupo O, N o S,
15 y/o

uno a tres átomos de hidrógeno pueden estar
reemplazados por átomos de flúor, en la medida en
que los grupos metileno o metilo no estén unidos
directamente al átomo de nitrógeno,

20 y en el que

A^1 significa N o CR^{10} ,

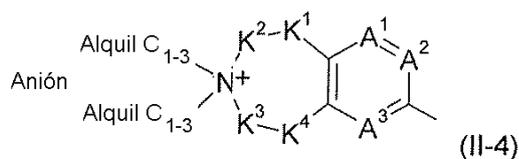
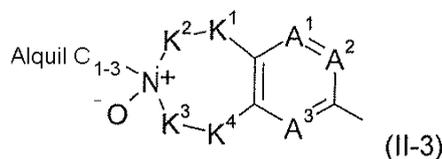
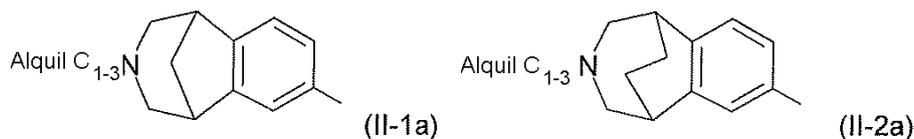
A^2 significa N o CR^{11} ,

A^3 significa N o CR^{12} ,

en donde R^{10} , R^{11} y R^{12} , en cada caso independientemente uno de otro,

25 significan un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o un grupo
alquilo C_{1-5} , CF_3 , un grupo ciano, carboxi, alquiloxi C_{1-5} -carbonilo,
hidroxil, alquiloxi C_{1-3} , CF_3O , CHF_2O , CH_2FO , o

D representa uno de los cuatro grupos (II-1a), (II-2a), (II-3) o (II-4)



en las que los radicales A1, A2, A3, K1, K2, K3, K4 están definidos como arriba, y Anión en (II-4) puede seleccionarse del grupo fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, benzoato, salicilato, succinato, citrato y tartrato, y

5

R³, R⁴, R⁵ y M en cada caso están definidos como en la 1^a ó 2^a forma de realización, en donde R⁶ significa un átomo de hidrógeno, sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

10

Una 4^a forma de realización de la presente invención abarca aquellos compuestos de la fórmula general (I), en los que

D, R³ y M en cada caso están definidos como en la 1^a, 2^a ó 3^a forma de realización, y

15

R⁴ significa un grupo alqueno C₃₋₆ o alquinilo C₃₋₆ de cadena lineal o ramificada,

un grupo alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada,

en donde los átomos de hidrógeno del grupo alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada pueden estar eventualmente reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de fluoro,

20

y en el que eventualmente uno a dos átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, independientemente uno de otro, por un grupo cicloalquilo C₃₋₇, hidroxilo, alquilo C₁₋₅, fenilmetilo, fenilmetilo, fenilmetilo,

fenetiloxi, carboxi-alquiloxi C₁₋₅, alquiloxi C₁₋₅-carbonil-alquiloxi C₁₋₅, alquiloxi C₁₋₅-alquiloxi C₂₋₅, alquil C₁₋₅-sulfanilo, alquil C₁₋₅-sulfinilo, alquil C₁₋₅-sulfonilo, carboxi, alquiloxi C₁₋₅-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₅-aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₅)-aminocarbonilo, alquil C₁₋₅-aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₅)-aminocarbonilo, alquil C₁₋₅-aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₅)-aminocarbonilo, cicloalquilen C₄₋₇-iminocarbonilo, amino, alquil C₁₋₅-amino o di-(alquil C₁₋₅)-amino, alquil C₁₋₅-carbonilamino, trifluoroacetilamino, alquiloxi C₁₋₅-alquil C₁₋₅-carbonilamino, fenilcarbonilamino, alquil C₁₋₅-aminocarbonilamino, di-(alquil C₁₋₅)-aminocarbonilamino, alquiloxi C₁₋₅-carbonilamino, fenilmetiloxi-carbonilamino, alquiloxi C₁₋₅-alquiloxi C₂₋₅-alquil C₁₋₂-carbonilamino, alquil C₁₋₅-sulfonilamino-, cicloalquil C₃₋₆-carbonil-amino, 4-morfolinocarbonilamino,

en donde los carbociclos y heterociclos en el anillo antes mencionados pueden estar sustituidos en cada caso con 1 a 4 grupos alquilo C₁₋₃ o alquil C₁₋₃-carbonilo, o en cada caso con 1 ó 2 grupos oxo, y/o

en donde los radicales fenilo y heteroarilo antes mencionados pueden estar reemplazados por 1 a 2 sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, bromo, metilo, metoxi o trifluorometilo, o dos átomos de carbono vecinos de un anillo de fenilo pueden estar sustituidos con un grupo -CH₂-O-CH₂, y/o

en donde los grupos alquilo antes mencionados pueden estar sustituidos con un grupo ciano-alquiloxi C₁₋₅-carbonilo o carboxi,

en donde las amidas de ácido carboxílico o sulfónico antes mencionadas pueden estar eventualmente sustituidas en el nitrógeno, adicionalmente, con un grupo alquilo C₁₋₅,

un grupo fenilo, fenil-alquilo C₁₋₂, heteroaril-alquilo C₁₋₂ o heteroarilo enlazado a C, en donde el grupo heteroarilo se selecciona del grupo consistente en imidazolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, bencimidazolilo, indolilo, pirimidinilo, pirazinilo, oxazolilo, 1,2,4-triazolilo y piridinilo, y que en la parte de fenilo o heteroarilo puede

estar eventualmente sustituido, una a dos veces, con sustituyentes iguales o diferentes, seleccionados de átomos de cloro o fluoro o grupos alquilo C₁₋₃, bencilo, hidroxilo, amino, CF₃-, CH₃O- o CHF₂O,

R⁵ significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, en donde los átomos de hidrógeno de los grupos alquilo C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, con átomos de fluoro, o significa un grupo propargilo o alquiloxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, o

R⁴ y R⁵ junto con el átomo de carbono al que están unidos,

10 forman un grupo cicloalquileo C₅₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇,

en donde uno de los grupos metileno de un grupo cicloalquilo C₄₋₇ puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno o azufre o por un grupo -NH, -N(alquilo C₁₋₅), -N(alquil C₁₋₄-carbonilo), carbonilo, sulfinilo o un grupo sulfonilo, o dos grupos metileno directamente vecinos de un grupo cicloalquilo C₄₋₇ juntos pueden estar reemplazados por un grupo -C(O)NH, -C(O)N(alquilo C₁₋₅), -S(O)₂NH o -S(O)₂N(alquilo C₁₋₅),

15

y/o en donde 1 a 2 átomos de carbono de un grupo cicloalquilo C₃₋₇ pueden estar sustituidos, eventualmente de forma independiente uno de otro, con en cada caso uno o dos átomos de fluoro o con uno o dos grupos alquilo C₁₋₅, o un grupo hidroxilo, alquiloxi C₁₋₅, formiloxi, amino, alquil C₁₋₅-amino, di-(alquil C₁₋₅)-amino, alquil C₁₋₅-carbonilamino, cicloalquil C₃₋₆-carbonilamino, nitrilo, carboxi, alquiloxi C₁₋₅-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₅-aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₅)-aminocarbonilo o cicloalquilen C₄₋₇-iminocarbonilo,

20

25

con la condición de que esté excluido un grupo cicloalquilo C₃₋₇ formado conjuntamente a base de R⁴ y R⁵,

30

en el que dos heteroátomos en el ciclo del grupo oxígeno y nitrógeno están separados uno de otro exactamente por un grupo -CH₂ eventualmente sustituido, y/o

en el que uno o los dos grupos metileno del ciclo, que están directamente unidos con el átomo de carbono, al que están unidos los radicales R⁴ y R⁵, están reemplazados por un

heteroátomo del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, y/o
 en el que un sustituyente unido al grupo cíclico, el cual se
 distingue porque un heteroátomo del grupo átomo de oxígeno,
 nitrógeno, azufre y fluro está directamente unido al grupo
 5 cíclico, está separado de otro heteroátomo del grupo oxígeno,
 nitrógeno y azufre, a través de exactamente un grupo metileno
 eventualmente sustituido, y/o
 en el que dos átomos en el anillo forman un enlace -O-O o
 -S-O,
 10 sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus
 sales.

Una 5ª forma de realización de la presente invención abarca aquellos
 compuestos de la fórmula general (I), en los que

D representa un sistema de anillo bicíclico sustituido de la fórmula (II),



en el que

K^1 y K^4 ,

en cada caso independientemente uno de otro, significan un grupo $-CH_2$,

20 $-CHR^{7a}$ o un grupo $-CR^{7b}R^{7c}$, en donde

$R^{7a}/R^{7b}/R^{7c}$,

en cada caso independientemente uno de otro, significa un grupo
 alquilo C_{1-2}

o un grupo fenilo, que puede estar sustituido con 1 ó 2
 25 sustituyentes seleccionados de un grupo nitro, amino, hidroxí,
 metoxi, ciano, alquilo C_{1-5} o un átomo de fluro, cloro o bromo,

K^2 y K^3

significa en cada caso un grupo $-CH_2$

X significa un grupo NR^1 , en el que

30 R^1 significa un átomo de hidrógeno o

un grupo alquilo C_{1-5} , alquénil $C_{2-4}-CH_2$, alquínil $C_{2-4}-CH_2$ o

cicloalquilo C₃₋₆,

5 en donde los grupos metileno y metilo que se encuentran en los grupos alquilo C₂₋₅ precedentemente mencionados pueden estar sustituidos con uno a tres átomos de fluro, en la medida en que los grupos metileno o metilo no estén directamente unidos al átomo de nitrógeno,

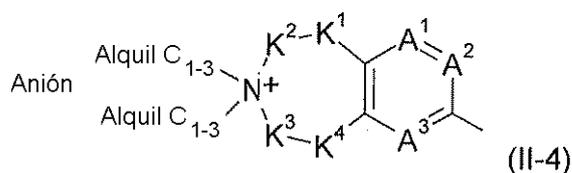
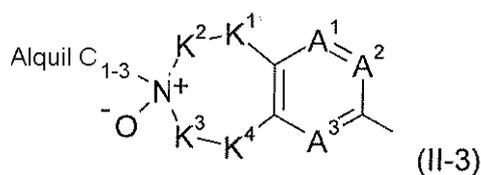
y en el que

10 A¹ significa N o CR¹⁰,
 A² significa N o CR¹¹,
 A³ significa N o CR¹²,
 en donde R¹⁰, R¹¹ y R¹², en cada caso independientemente uno de otro,

15 significan un átomo de hidrógeno, fluro o cloro, o un grupo alquilo C₁₋₃, CF₃, hidroxi o CH₃O,

o

D representa uno de los grupos (II-3) o (II-4)



20 en las que los radicales A1, A2, A3, K1, K2, K3, K4 están definidos como arriba, y el Anión en (II-4) puede seleccionarse del grupo fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, benzoato, salicilato, succinato, citrato o tartrato, y

R³ significa un átomo de hidrógeno,

25 R⁴ significa un grupo alquenilo C₃₋₆ o alquinilo C₃₋₆ de cadena lineal o

ramificada,

un grupo alquilo C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada,

en donde los átomos de hidrógeno del grupo alquilo C₁₋₄ de
cadena lineal o ramificada pueden estar eventualmente
reemplazados, en parte, con hasta cuatro átomos de fluro,

5

y en el que eventualmente uno a dos átomos de hidrógeno,
independientemente uno de otro, pueden estar reemplazados por

un grupo cicloalquilo C₃₋₇, hidroxil, alquiloxi C₁₋₅, fenilmetiloxi, alquil

C₁₋₅-sulfanilo, alquil C₁₋₅-sulfinilo, alquil C₁₋₅-sulfonilo, carboxil,

10

alquiloxi C₁₋₅-carbonilo, aminocarbonilo, alquil

C₁₋₅-aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₅)-aminocarbonilo, cicloalquilen

C₄₋₇-iminocarbonilo, amino, alquil C₁₋₅-amino o di-(alquil C₁₋₅)-

amino, alquil C₁₋₅-carbonilamino, carboxil-alquil C₁₋₅-carbonilamino

o un grupo alquiloxi C₁₋₅-carbonil-alquil C₁₋₅-carbonilamino,

15

en donde los radicales fenilo antes mencionados pueden
estar reemplazados por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados

de fluro, cloro, bromo, metilo, metoxil o trifluorometilo, o en

donde las amidas de ácido carboxílico antes mencionadas
pueden estar sustituidas, eventualmente en el nitrógeno

20

adicionalmente con un grupo alquilo C₁₋₅,

un grupo fenilo, fenil-alquilo C₁₋₂, heteroaril-alquilo C₁₋₂ o heteroarilo
enlazado a C, en donde el grupo heteroarilo se selecciona del grupo

consistente en imidazolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, pirazolilo,

tetrazolilo, bencimidazolilo, indolilo, pirimidinilo, pirazinilo, oxazolilo y

25

piridinilo, y que en la parte de fenilo o heteroarilo puede estar
eventualmente sustituido, una a dos veces, con sustituyentes iguales o

diferentes, seleccionados de átomos de cloro o fluro o grupos alquilo

C₁₋₃, CF₃, HO, CH₃O o CHF₂O,

R⁵ significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₄ de cadena lineal o
ramificada, un grupo propargilo o alquiloxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, o

30

R⁴ y R⁵ junto con el átomo de carbono al que están unidos,

forman un grupo cicloalquilenilo C₅₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇,

en donde uno de los grupos metileno de un grupo cicloalquilo C₄₋₇

puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno o azufre o por

un grupo sulfonilo, o

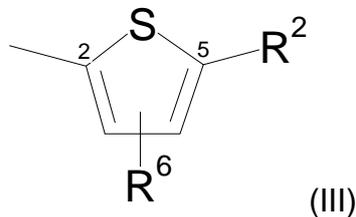
en donde 1 a 2 átomos de carbono de un grupo cicloalquilo C₃₋₇, eventualmente de forma independiente uno de otro, pueden estar sustituidos en cada caso con uno o dos átomos de fluro, o uno o dos grupos alquilo C₁₋₅, o un grupo hidroxilo, alquiloxi C₁₋₅, formiloxi, nitrilo, carboxi, alquiloxi C₁₋₅-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₅-aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₅)-aminocarbonilo o cicloalquilen C₄₋₇-iminocarbonilo,

con la condición de que esté excluido un grupo cicloalquilo C₃₋₇ formado conjuntamente a base de R⁴ y R⁵,

en el que uno de los grupos metileno del ciclo, que está directamente unido con el átomo de carbono al que están unidos los radicales R⁴ y R⁵, esté reemplazado por un átomo de oxígeno o azufre,

y

M representa un anillo de tiofeno conforme a la fórmula (III),



el cual está unido a través de la posición 2 al grupo carbonilo en la fórmula (I) y en la posición 5 está sustituido con R², en donde

R² significa un átomo de cloro o bromo o un grupo etinilo, y

R⁶ significa un átomo de hidrógeno,

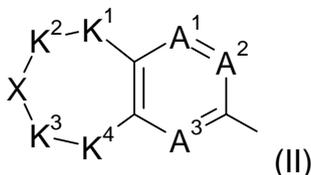
en donde los grupos alquilo, alqueno, alquino y alquiloxi contenidos en las definiciones precedentemente mencionadas, que presentan más de dos átomos de carbono, en la medida en que no se mencione de otro modo, pueden ser de cadena lineal o ramificada, y los grupos alquilo en las radicales dialquilados precedentemente mencionados, por ejemplo los grupos dialquilamino, pueden ser iguales o diferentes,

sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus

sales.

Una 6ª forma de realización de la presente invención abarca aquellos compuestos de la fórmula general (I), correspondientes a las formas de realización 1, 2, 3, 4 ó 5, en los que el radical

5 D representa un sistema de anillo bicíclico sustituido de la fórmula (II),



en el que

K¹ y K⁴,

10 en cada caso independientemente uno de otro, significan un grupo -CH₂, -CHR^{7a} o un grupo -CR^{7b}R^{7c}, en donde R^{7a}/R^{7b}/R^{7c},

en cada caso independientemente uno de otro, significa un grupo alquilo C₁₋₂,

15 K² y K³

significa en cada caso un grupo -CH₂,

X significa un grupo NR¹, en el que

R¹ significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₅ o cicloalquilo C₃₋₆,

20 en donde uno a tres átomos de hidrógeno de los grupos metileno y metilo que se encuentran en los grupos precedentemente mencionados pueden estar sustituidos con átomos de flúor, en la medida en que los grupos metileno o metilo no estén directamente unidos al átomo de nitrógeno,

25

y en el que

A¹ significa CR¹⁰,

A² significa CR¹¹,

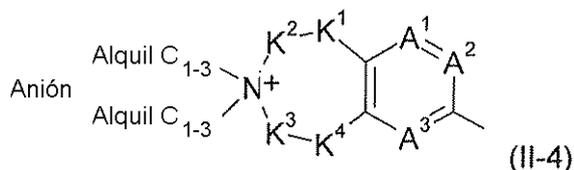
A³ significa CR¹²,

30 en donde R¹⁰, R¹¹ y R¹², en cada caso independientemente uno de otro,

significan un átomo de hidrógeno, fluoro o cloro, o un grupo alquilo C₁₋₃,
CF₃, HO o CH₃O,

o

D representa el grupo (II-4)



5

en la que los radicales A1, A2, A3, K1, K2, K3, K4 están definidos como
arriba, y el Anión en (II-4) puede seleccionarse del grupo fluoruro,
cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, benzoato, salicilato,
succinato, citrato o tartrato,

10 sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus
sales.

Una 7ª forma de realización de la presente invención abarca aquellos
compuestos de la fórmula general (I), correspondientes a las formas de
realización 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, en los que ni el radical

15 R⁴ ni R⁵ pueden significar un átomo de hidrógeno,
sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus
sales.

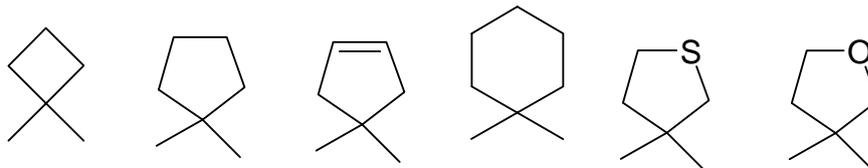
Una 8ª forma de realización de la presente invención abarca aquellos
compuestos de la fórmula general (I), correspondientes a las formas de
realización 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, en los que

20 R⁴ y R⁵, junto con el átomo de carbono al que están unidos,
forman un grupo cicloalquileo C₅₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇,
en donde uno de los grupos metileno de un grupo cicloalquilo C₄₋₇
puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno o azufre,
25 con la condición de que esté excluido un grupo cicloalquilo
C₃₋₇ formado conjuntamente a base de R⁴ y R⁵,
en el que uno de los grupos metileno del ciclo, que está
directamente unido con el átomo de carbono al que están

unidos los radicales R^4 y R^5 , esté reemplazado por un átomo de oxígeno o azufre,

sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

- 5 Como ejemplos particularmente preferidos de los grupos cíclicos, los cuales pueden ser formados por R^4/R^5 y el átomo de carbono al que están unidos, se pueden mencionar los siguientes sistemas de anillos:



- A modo de ejemplo se pueden mencionar los siguientes compuestos preferidos de la fórmula general (I), tanto en forma de sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales:

- amida de ácido 3-[(5-bromo-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-tetrahidrofuran-3-carboxílico,
- amida de ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-tetrahidrofuran-3-carboxílico,
- 15 *N*-[1-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,
- amida de ácido 5-etinil-*N*-[1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-tiofen-2-carboxílico,
- 20 *N*-[1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,
- N*-[1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-bromo-tiofen-2-carboxílico,
- 25 *N*-[2-metoxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,
- amida de ácido 1-[(5-bromo-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-ciclopentan-1-carboxílico,
- amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-ciclopentan-1-carboxílico,
- 30 amida de ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-tetrahidrotiofen-3-carboxílico,

- amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-ciclobutan-1-carboxílico,
- amida de ácido 1-[(5-bromo-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-ciclopent-3-en-1-carboxílico,
- 5 amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-ciclohexan-1-carboxílico,
N-[2-benciloxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico,
N-[2-benciloxi-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-
- 10 ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,
N-[2-hidroxi-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico,
N-[3-hidroxi-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido 5-bromo-tiofen-2-carboxílico,
- 15 *N*-[1-metil-3-dimetilaminocarbonil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,
N-[2-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,
- 20 *N*-[1-metil-1-(3,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,
N-{1-metil-1-[3-metil-5-(4-aminofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil}-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,
N-[2-etoxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-
- 25 amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,
N-[3-metoxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,
N-[2-isopropiloxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,
- 30 *N*-[3-benciloxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico,
amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-3,4-dimetoxi-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-il)-ciclopentan-1-carboxílico,
N-[C-(1-metil-pirazol-3-il)-C-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-

- ilcarbamoil)-metil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,
N-[2-fenil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-
 amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico,
N-[2-(furan-2-il)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-
 5 etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico,
N-[2-(4-metoxifenil)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-
 ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,
N-[2-(4-hidroxi-3-nitro-fenil)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-
 ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,
 10 *N*-[2-(4-hidroxi-fenil)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-
 ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico,
N-[2-ciclohexil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-
 etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico,
N-[3-aminocarbonil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-
 15 ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico,
N-[2-acetilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-
 etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico,
N-[2-benzoilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-
 ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-bromo-tiofen-2-carboxílico,
 20 *N*-[2-(2-hidroxicarbonil-etil)-carbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-
 benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-
 carboxílico,
N-[2-(2-hidroxicarbonil-etil)-carbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-
 benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-
 25 carboxílico,
N-[2-(4-metoxicarbonil-butyl)-carbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-
 benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-
 carboxílico,
N-[1-metil-1-(3,3-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepinio-7-ilcarbamoil)-
 30 etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,
 amida de ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3,5-dimetil-2,3,4,5-
 tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-tetrahidrofuran-3-carboxílico.

Objeto de la invención son también sales fisiológicamente compatibles de los compuestos conformes a las formas de realización y ejemplos

previamente definidos.

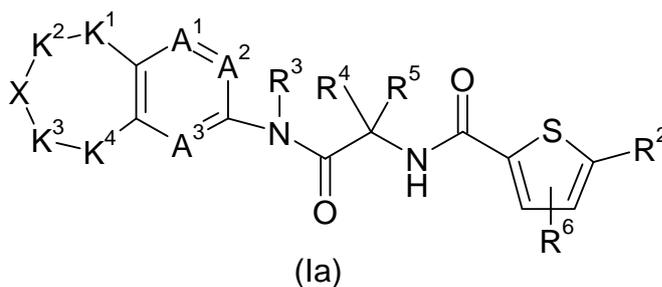
Objeto de la invención son también medicamentos que contienen un compuesto o una sal fisiológicamente compatible de un compuesto conforme a las formas de realización y ejemplos previamente definidos, junto a
5 eventualmente una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes.

Objeto de la invención es también el uso de un compuesto o una sal fisiológicamente de un compuesto conforme a las formas de realización y ejemplos previamente definidos, para la preparación de un medicamento con
10 un efecto inhibitor sobre el factor Xa y/o un efecto inhibitor sobre serina proteasas relacionadas.

Objeto de la invención es también un procedimiento para la preparación de un medicamento, caracterizado porque, por vía no química, un compuesto o una sal fisiológicamente compatible de un compuesto conforme a las formas de
15 realización y ejemplos previamente definidos se incorpora en una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes.

De acuerdo con la invención, los compuestos de la fórmula general (I) se preparan según procedimientos en sí conocidos, por ejemplo según los siguientes procedimientos:

20 (a) la preparación de un compuesto de la fórmula general (Ia)



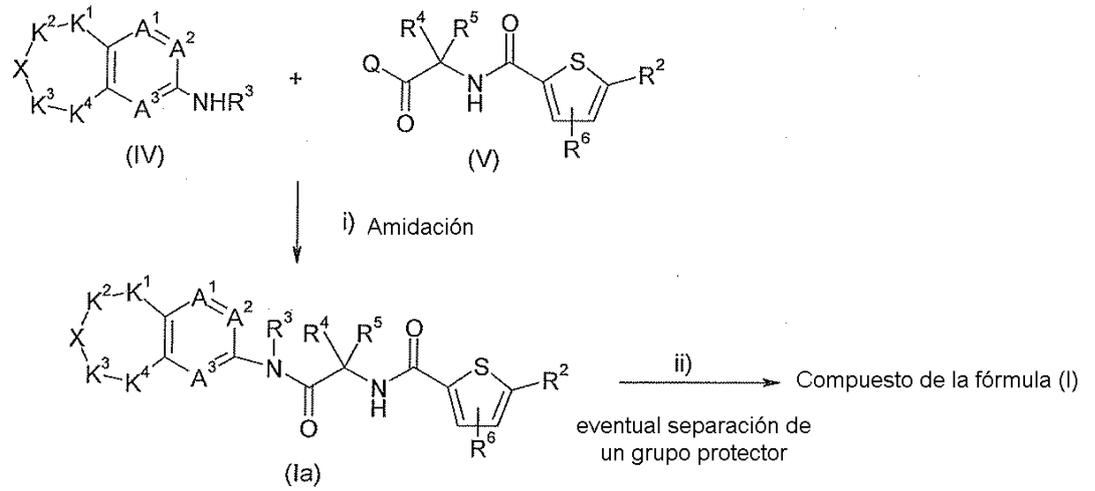
en la que A¹ a A³, K¹ a K⁴, X y R¹ a R⁶ están definidos como se menciona en la forma de realización 1,

25 y que, eventualmente, pueden estar protegidos en grupos amino, hidroxilo, carboxi o tiol mediante grupos protectores habituales tales como, por ejemplo, los que se describen en T.W. Greene, P.G.M. Wuts en „Protective Groups in Organic Synthesis“, y cuyos grupos protectores pueden separarse de un modo conocido por la

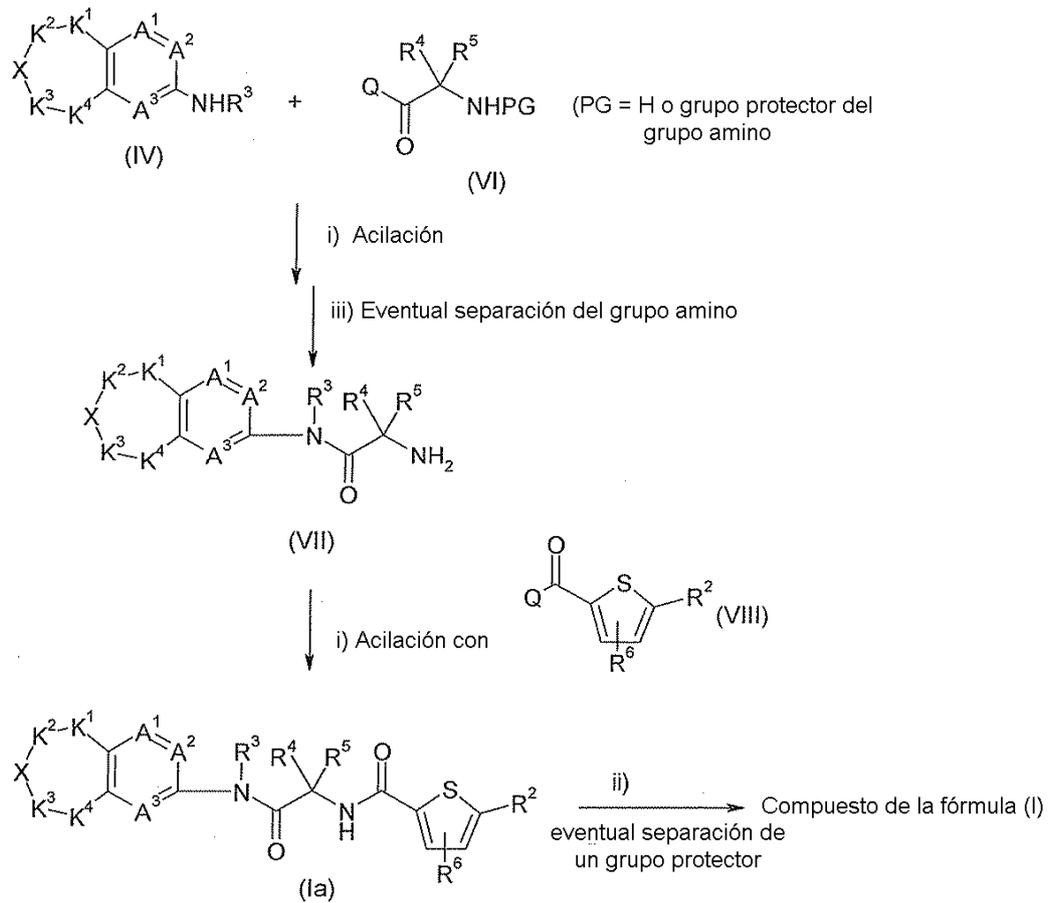
bibliografía,

se describe en los ejemplos de realización o se puede llevar a cabo, por ejemplo, según uno de los siguientes esquemas de fórmulas 1 y

Esquema 1



Esquema 2



en donde significan

Q un grupo hidroxilo o alquiloxi C₁₋₄, un átomo de halógeno o un grupo alquiloxicarbonilo o aciloxi, y

PG un átomo de hidrógeno o un grupo protector de la función amino conocido por la bibliografía tal como, por ejemplo, un grupo terc.-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o un grupo trifluoroacetilo.

Las etapas de reacción i) - iii) descritas en los Esquemas 1 y 2 pueden llevarse a cabo del modo descrito en los Ejemplos o según condiciones conocidas por la bibliografía, por ejemplo como sigue:

i) acilación de una amina (IV) o (VII) con un ácido carboxílico (V) o bien (VI) o (VIII) eventualmente acilado.

La acilación se lleva a cabo convenientemente con un correspondiente halogenuro o anhídrido en un disolvente tal como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, éter, tetrahidrofurano, dioxano, benceno, tolueno, acetonitrilo, dimetilformamida, lejía de sosa o sulfolano, eventualmente en presencia de una base inorgánica u orgánica, a temperaturas entre -20 y 200°C, pero preferiblemente a temperaturas entre -10 y 160°C.

Sin embargo, la acilación puede llevarse a cabo también con el ácido libre, eventualmente en presencia de un agente activante del ácido o de un agente sustractor de agua, por ejemplo en presencia de éster isobutílico de ácido clorofórmico, cloruro de tionilo, trimetilclorosilano, cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, tricloruro de fósforo, pentóxido de fósforo, 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (EEDQ), *N,N*-diciclohexilcarbodiimida, *N,N*-diciclohexilcarbodiimida/ácido canfosulfónico, *N,N*-diciclohexilcarbodiimida/*N*-hidroxisuccinimida ó 1-hidroxibenzotriazol, *N,N*-carbonildiimidazol, tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N,N*-tetrametil-uronio/*N*-metilmorfolina, tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N,N*-tetrametil-uronio/*N*-

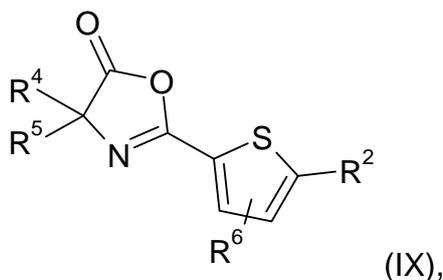
etildiisopropilamina, hexafluorofosfato de O-pentafluorofenil-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio/trietilamina, *N,N*-tionildiimidazol o trifenilfosfina/tetracloruro de carbono, a temperaturas entre -20 y 200°C, pero preferiblemente a

5

temperaturas entre -10 y 160°C. La acilación también se puede llevar a cabo con un éster de ácido carboxílico (V) o (VI) y la amina (IV) mediante activación con trimetilaluminio.

10

La acilación de un compuesto de la fórmula general (IV) puede llevarse a cabo, sin embargo, también con un derivado de ácido carboxílico reactivo de la fórmula general (IX)



15

en la que R^4 a R^6 y R^2 están definidos como se menciona en la forma de realización 1. La acilación se lleva a cabo entonces, convenientemente, en un disolvente tal como, por ejemplo, tolueno, tetrahidrofurano o dimetilformamida bajo la adición de un ácido tal como ácido acético o ácido canfosulfónico o, eventualmente, en presencia de un ácido de Lewis tal como cloruro de zinc o cloruro de cobre(II), y eventualmente mediante la adición de bases amínicas tales como, por ejemplo, diisopropiletilamina, trietilamina o *N*-metilmorfolina, a temperaturas entre -10 y 100°C, por

20

25

ejemplo con el uso de un horno microondas o tal como se describe en P.Wipf et al., *Helvetica Chimica Acta*, 69, 1986, 1153.

Compuestos de la fórmula general (IX) pueden prepararse

a partir de compuestos de la fórmula general (V), convenientemente en un disolvente o mezcla de disolventes tal como diclorometano, triclorometano, tetracloruro de carbono, benceno, clorobenceno, tolueno, xileno, hexametildisiloxano, éter, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, piridina, eventualmente en presencia de *N,N*-diciclohexilcarbodiimida, *N,N*-diciclohexilcarbodiimida/*N*-hidroxisuccinimida ó 1-hidroxi-benzotriazol, *N,N*-carbonildiimidazol, tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N,N*-tetrametil-uronio/*N*-metilmorfolina, tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N,N*-tetrametil-uronio/*N*-etil-diisopropilamina, o en acetanhídrido, a temperaturas entre -20 y 200°C, pero preferiblemente a temperaturas entre -10 y 100°C.

Otros procedimientos para el acoplamiento de amidas se describen, por ejemplo, en P.D. Bailey, I.D. Collier, K.M. Morgan en "Comprehensive Functional Group Interconversions", Vol. 5, página 257 y siguientes, Pergamon 1995 o también en Houben-Weyl Adenda 22, editorial Thieme, 2003 y en la bibliografía allí citada.

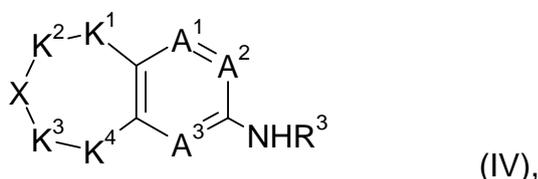
ii) o bien iii) separación de un grupo protector.

La eventual subsiguiente separación de un radical protector utilizado se realiza, por ejemplo, por hidrólisis en un disolvente acuoso, p. ej. en agua, isopropanol/agua, tetrahidrofurano/agua o dioxano/agua, en presencia de un ácido tal como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o en presencia de una base de metal alcalino tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, o mediante separación del éter, p. ej. en presencia de yodotrimetilsilano, a temperaturas entre 0 y 100°C, preferiblemente a temperaturas entre 10 y 50°C.

La separación de un radical bencilo, metoxibencilo o benciloxicarbonilo se realiza, sin embargo, por ejemplo por hidrogenolisis, p. ej. con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio/carbono, en un disolvente tal como metanol, etanol, éster etílico de ácido acético, dimetilformamida, dimetilformamida/acetona o ácido acético glaciar, eventualmente bajo la adición de un ácido tal como ácido clorhídrico, a temperaturas entre 0 y 50°C, pero preferiblemente a la temperatura ambiente, y a una presión de hidrógeno de 1 a 7 bar, pero preferiblemente de 1 a 5 bar.

La separación de un grupo protector puede llevarse a cabo, sin embargo, también según los procedimientos descritos en T.W. Greene, P.G.M. Wuts en „Protective Groups in Organic Synthesis“.

(b) los eslabones de la formula general



en los que A^1 , A^2 , A^3 , K^1 , K^2 , K^3 , K^4 , X y R^3 están definidos como se menciona en la forma de realización 1, y

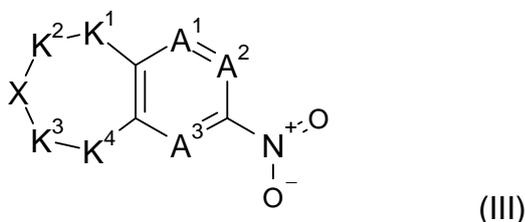
y que, eventualmente, pueden estar protegidos en grupos amino, hidroxilo, carboxi o tiol mediante grupos protectores habituales tales como, por ejemplo, los que se describen en T.W. Greene, P.G.M. Wuts en „Protective Groups in Organic Synthesis“, y cuyos grupos protectores pueden separarse de un modo conocido por la bibliografía,

son conocidos por la bibliografía, o su síntesis se describe en los ejemplos de realización, o se pueden preparar, por ejemplo, según procedimientos de síntesis conocidos por la bibliografía o en analogía a procedimientos de síntesis conocidos por la bibliografía tal como se

describen, por ejemplo, en los documentos DE4429079, US4490369, DE3515864, US5175157, DE1921861, WO85/00808 o bien en G. Bobowski et al., J.Heterocyclic Chem. 16, 1525, 1979 o en P.D. Johnson et al., Bioorg. Med. Chem. Lett 2003, 4197. Fragmentos puenteados en la parte de azepina, tal como se representan en la fórmula II-1 o II-2, se pueden preparar, por ejemplo, análogamente a J.W. Coe et al. J. Med. Chem., 2005, 48, 3474 o J.W. Coe et al. solicitud de patente de EE.UU. US 2005/0020616.

Las modificaciones de benzazepina representadas en la fórmula II-3 o bien II-4 pueden prepararse, por ejemplo, por oxidación mediante ácido meta-cloroperbenzoico o bien alquilación con un halogenuro de alquilo a partir de precursores de benzepina adecuados, tal como se expone en la parte experimental

Por ejemplo, un compuesto de la fórmula general (IV), en la que R^3 significa un átomo de hidrógeno y A1, A2, A3, K1, K2, K3, K4 y X están definidos como se menciona en la forma de realización 1, se puede preparar mediante reducción del grupo nitro de un compuesto de la fórmula general (III)



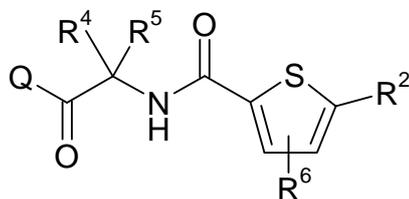
en la que A1, A2, A3, K1, K2, K3, K4 y X están definidos como se menciona en la forma de realización 1.

La reducción del grupo nitro se lleva a cabo, por ejemplo de manera conveniente, en un disolvente o mezcla de disolventes tal como agua, solución acuosa de cloruro de amonio, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido fórmico, ácido acético, acetanhídrido con metales no nobles tales como hierro, zinc, estaño, o compuestos de azufre tales como sulfuro de amonio, sulfuro de sodio o ditionito de sodio, o por hidrogenación catalítica con hidrógeno, por ejemplo bajo una presión

entre 0,5 y 100 bar, pero preferiblemente entre 1 y 50 bar, o con hidrazina como agente reductor, convenientemente en presencia de un catalizador tal como, por ejemplo, níquel Raney, paladio sobre carbono, óxido de platino, platino sobre fibras minerales o rodio, o con hidruros complejos tales como hidruro de litio y aluminio, borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, hidruro de diisobutilaluminio, convenientemente en un disolvente o mezcla de disolventes tal como agua, metanol, etanol, isopropanol, pentano, hexano, ciclohexano, heptano, benceno, tolueno, xileno, acetato de etilo, propionato de metilo, glicol, glicoldimetiléter, dietilenglicoldimetiléter, dioxano, tetrahidrofurano, *N*-metilpirrolidinona, o bien *N*-etil-diisopropilamina, *N*-alquil C₁₋₅-morfolina, *N*-alquil C₁₋₅-piperidina, *N*-alquil C₁₋₅-pirrolidina, trietilamina, piridina, por ejemplo a temperaturas entre -30 y 250°C, pero preferiblemente entre 0 y 150°C.

15

(c) los eslabones de la formula general



(V),

20 en la que R⁴, R⁵, R⁶ y R² están definidos como se menciona en la forma de realización 1, y en donde

Q representa un grupo hidroxilo o alquiloxi C₁₋₄, un átomo de halógeno o un grupo alquiloxicarbonilo o aciloxi,

25

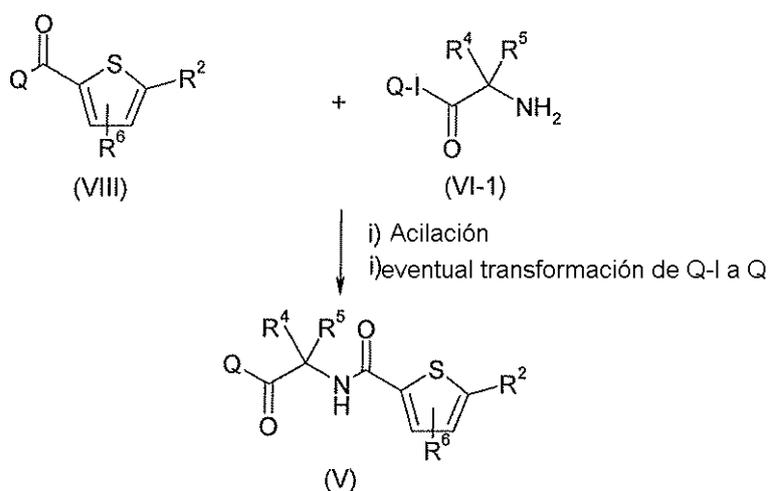
que, eventualmente, pueden estar protegidos en grupos amino, hidroxilo, carboxilo o tiol presentes mediante grupos protectores habituales tales como, por ejemplo, los que se describen en T.W. Greene, P.G.M. Wuts en „Protective Groups in Organic Synthesis“, y cuyos grupos protectores pueden separarse de un modo conocido por la bibliografía en el transcurso de la secuencia de síntesis para dar compuestos de la fórmula (I),

30

son conocidos por la bibliografía o su síntesis se describe en los ejemplos de realización, o se pueden preparar según procedimientos de síntesis conocidos por la bibliografía o en analogía a procedimientos de síntesis conocidos por la bibliografía tal como se describen, por ejemplo, en el documento WO04/46138.

5

Esquema 3



10 Por ejemplo, también se pueden preparar según el Esquema 3, por reacción de un compuesto (VIII) con una amina (VI-1), en donde Q representa un grupo hidroxilo o alquiloxi C₁₋₄, un átomo de halógeno o un grupo alquiloxicarbonilo o aciloxi, y Q-I representa un grupo hidroxilo o alquiloxi C₁₋₄, el cual se puede transformar en Q, eventualmente
 15 mediante saponificación y activación tal como se describe arriba. La acilación puede llevarse a cabo según las condiciones de acilación arriba descritas.

Los derivados de aminoácidos (VI-1) son conocidos por la bibliografía o pueden prepararse en analogía a procedimientos conocidos por la bibliografía tal como se recogen, por ejemplo, en los Ejemplos, a partir
 20 de derivados de aminoácidos adquiribles en el comercio.

En el caso de las reacciones precedentemente descritas, grupos reactivos eventualmente presentes tales como grupos hidroxilo, carboxi, amino, alquilamino o imino pueden protegerse durante la reacción mediante grupos
 25 protectores habituales, los cuales se separan de nuevo después de la reacción.

Por ejemplo, como radical protector para un grupo hidroxilo entra en consideración el grupo metoxi, benciloxi, trimetilsililo, acetilo, benzoílo, *terc.*-butilo, tritilo, bencilo o tetrahidropirano.

Por ejemplo, como radical protector para un grupo carboxilo entra en consideración el grupo trimetilsililo, metilo, etilo, *terc.*-butilo, bencilo o tetrahidropirano.

Por ejemplo, como radical protector para un grupo amino, alquilamino o imino entra en consideración el grupo acetilo, trifluoroacetilo, benzoílo, etoxicarbonilo, *terc.*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, bencilo, metoxibencilo ó 2,4-dimetoxibencilo, y para el grupo amino, adicionalmente, el grupo ftalilo.

Por ejemplo, como radical protector para un grupo etinilo entra en consideración el grupo trimetilsililo, difenilmetilsililo, *terc.*-butildimetilsililo o un grupo 1-hidroxil-1-metil-etilo.

Otros grupos protectores que se pueden emplear y su separación se describen en T.W. Greene, P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, 1991 y 1999.

La eventual subsiguiente separación de un radical protector utilizado se realiza, por ejemplo, por hidrólisis en un disolvente acuoso, p. ej. en agua, isopropanol/agua, tetrahidrofurano/agua o dioxano/agua, en presencia de un ácido tal como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o en presencia de una base de metal alcalino tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, o mediante separación del éter, p. ej. en presencia de yodotrimetilsilano, a temperaturas entre 0 y 100°C, preferiblemente a temperaturas entre 10 y 50°C.

La separación de un radical bencilo, metoxibencilo o benciloxicarbonilo se realiza, sin embargo, por ejemplo por hidrogenólisis, p. ej. con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio/carbono, en un disolvente tal como metanol, etanol, éster etílico de ácido acético, dimetilformamida, dimetilformamida/acetona o ácido acético glacial, eventualmente bajo la adición de un ácido tal como ácido clorhídrico, a temperaturas entre 0 y 50°C, pero preferiblemente a la temperatura ambiente, y a una presión de hidrógeno de 1 a 7 bar, pero preferiblemente de 1 a 5 bar.

La separación de un grupo metoxibencilo puede efectuarse también en presencia de un agente oxidante tal como nitrato de cerio(IV)amonio en un

disolvente tal como cloruro de metileno, acetonitrilo o acetonitrilo/agua, a temperaturas entre 0 y 50°C, pero preferiblemente a la temperatura ambiente.

La separación de un grupo metoxi se realiza convenientemente en presencia de tribromuro de boro en un disolvente tal como cloruro de metileno,
5 a temperaturas entre -35 y -25°C.

La separación de un radical 2,4-dimetoxibencilo se realiza, sin embargo, preferiblemente en ácido trifluoroacético en presencia de anisol.

La separación de un radical *terc.*-butilo o *terc.*-butoxicarbonilo se realiza preferiblemente mediante tratamiento con un ácido tal como ácido
10 trifluoroacético o ácido clorhídrico, eventualmente con el uso de un disolvente tal como cloruro de metileno, dioxano o éter.

La separación de un radical ftalilo se realiza preferiblemente en presencia de hidrazina o de una amina primaria tal como metilamina, etilamina o *n*-butilamina en un disolvente tal como metanol, etanol, isopropanol,
15 tolueno/agua o dioxano, a temperaturas entre 20 y 50°C.

La separación de un radical aliloxicarbonilo se realiza mediante tratamiento con una cantidad catalítica de tetrakis-(trifenilfosfina)-paladio(0), preferiblemente en un disolvente tal como tetrahidrofurano, y preferiblemente en presencia de un exceso de una base tal como morfolina ó 1,3-dimedona, a
20 temperaturas entre 0 y 100°C, preferiblemente a la temperatura ambiente y bajo un gas inerte, o mediante tratamiento con una cantidad catalítica de cloruro de tris-(trifenilfosfina)-rodio(I) en un disolvente tal como etanol acuoso y eventualmente en presencia de una base tal como 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, a temperaturas entre 20 y 70°C.

25 Además, los compuestos obtenidos de la fórmula general (I) se pueden separar en sus enantiómeros y/o diastereoisómeros.

Así, por ejemplo, los compuestos obtenidos de la fórmula general (I), que se manifiestan en racematos, se pueden separar, según métodos en sí conocidos (véase Allinger N. L. y Eliel E. L. en "Topics in Stereochemistry", Vol.
30 6, Wiley Interscience, 1971) , en sus antípodas ópticos, y compuestos de la fórmula general (I) con al menos dos átomos de carbono asimétricos se pueden separar, en virtud de sus diferencias físico-químicas, según métodos en sí conocidos, p. ej. mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada, en sus diastereoisómeros, los cuales en el caso de que resulten en forma racémica,

pueden separarse a continuación, como se ha mencionado arriba, en los enantiómeros.

La separación en los enantiómeros se efectúa, preferiblemente, mediante separación en columna en fases quirales o por recristalización en un disolvente ópticamente activo, o por reacción con una sustancia ópticamente activa que forma con el compuesto racémico sales o derivados tales como, p. ej. ésteres o amidas, en particular ácidos y sus derivados activados o alcoholes, y separación de la mezcla de sales diastereoisómeras o del derivado, así obtenido, p. ej. en virtud de diferentes solubilidades, pudiendo liberarse a partir de las sales diastereoisómeras puras o de los derivados los antípodas libre por la acción de agentes adecuados. Ácidos ópticamente activos, particularmente habituales, son, p. ej., las formas D y L de ácido tartárico o ácido dibenzoiltartárico, ácido di-*o*-toliltartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido canfosulfónico, ácido glutámico, ácido aspártico o ácido quinaico. Como alcohol ópticamente activo entra en consideración, por ejemplo, (+)- o (-)-mentol y como radical acilo ópticamente activo en amidas, por ejemplo el radical (+)- o (-)-mentiloxicarbonilo.

Además, los compuestos obtenidos de la fórmula (I) se pueden transformar en sus sales, en especial para la aplicación farmacéutica en sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos inorgánicos u orgánicos. Como ácidos entran en consideración para ello, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fosfórico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico.

Además, los nuevos compuestos de la fórmula (I), así obtenidos, caso de que contengan un grupo carboxi, se transforman eventualmente a continuación en sus sales con bases inorgánicas u orgánicas, en especial para la aplicación farmacéutica, en sus sales fisiológicamente compatibles. Como bases entran en consideración en este caso, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, ciclohexilamina, etanolamina, dietanolamina y trietanolamina.

Como ya se ha mencionado al comienzo, los compuestos de la fórmula general (I), así como sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus sales fisiológicamente compatibles presentan valiosas propiedades

farmacológicas, en particular un efecto antitrombótico el cual se basa preferiblemente en un efecto que influye sobre trombina o factor Xa, por ejemplo en un efecto inhibidor de trombina o inhibidor de factor Xa, en un efecto prolongador del tiempo de aPTT y en un efecto inhibidor de serina proteasas relacionadas tales como, p. ej., uroquinasa, factor VIIa, factor IX, factor XI y factor XII.

Los compuestos recogidos en la Parte Experimental se investigaron en cuanto a su efecto sobre la inhibición del factor Xa como sigue:

Metodología:

Medición enzimática con sustrato cromógeno. La cantidad de *p*-nitroanilina (pNA), liberada por el factor Xa humano a partir del sustrato cromógeno incoloro, se determina fotométricamente a 405 nm. Es proporcional a la actividad de la enzima empleada. La inhibición de la actividad enzimática por parte de la sustancia de ensayo (referida al control de disolvente) se calcula a diferentes concentraciones de la sustancia de ensayo y, a partir de ello, se calcula la CI_{50} como aquella concentración que inhibe en un 50% al factor Xa empleado.

Material:

Tampón tris(hidroximetil)-aminometano (100 mmol) y cloruro de sodio (150 mmol), pH 8,0 más 1 mg/ml de fracción V de albúmina humana, libre de proteasas

Factor Xa (Calbiochem), actividad espec.: 217 UI/mg, concentración final: 7 UI/ml por cada tanda de reacción

Sustrato S 2765 (Chromogenix), concentración final: 0,3 mM/l (1 KM) por cada tanda de reacción

Sustancia de ensayo: concentración final 100, 30, 10, 3, 1, 0,3, 0,1, 0,03, 0,01, 0,003, 0,001 μ mol/l

Realización: 10 μ l de una solución de partida, concentrada 23,5 veces, de la sustancia de ensayo o disolvente (control), 175 μ l de tampón TRIS/HSA y 25 μ l de solución de uso de factor Xa de 65,8 U/L se incuban durante 10 minutos a 37°C. Después de la adición de 25 μ l de solución de uso S 2765 (2,82 mmol/L) la muestra se mide en el fotómetro (SpectraMax 250) a 405 nm durante 600 segundos a 37°C.

Evaluación:

1. Determinación del incremento máximo (deltaOD/minutos) a lo largo de 21 puntos de medición.
2. Determinación del % de inhibición referida al control de disolvente.

5

3. Determinación de una curva de dosis-efecto (% de inhibición frente a la concentración de sustancia).
4. Determinación de la CI_{50} por interpolación del valor X (concentración de sustancia) de la curva de dosis-efecto a $Y = 50$ % de inhibición.

10

Todos los compuestos sometidos a ensayo muestran valores CI_{50} que son menores que $100 \mu\text{mol/L}$.

Los compuestos preparados conforme a la invención son, en general, bien compatibles.

En virtud de sus propiedades farmacológicas, los nuevos compuestos y sus sales fisiológicamente compatibles se adecuan para la prevención y el tratamiento de enfermedades tromboticas venosas y arteriales tales como, por ejemplo, para la prevención y el tratamiento de trombosis de las venas profundas de las piernas, para evitar reoclusiones después de operaciones de puenteo arterial o angioplastia (PT(C)A), así como de la oclusión en el caso de enfermedades arteriales periféricas, así como para la prevención y el tratamiento de embolia pulmonar, de la coagulación intravascular diseminada y de la sepsis grave, para evitar y la profilaxis de DVT en pacientes con exacerbación de la COPD, para el tratamiento de la colitis ulcerosa, para la profilaxis y el tratamiento de trombosis coronaria, para la profilaxis de la apoplejía y para evitar la oclusión de anastomosis.

Adicionalmente, los compuestos conformes a la invención son adecuados para el apoyo antitrombótico en el caso de tratamiento trombolítico tal como, por ejemplo, Alteplasa, Reteplasa, Tenecteplasa, estafiloquinasa o estreptoquinasa, para evitar la restenosis a largo plazo después de PT(C)A, para la profilaxis y el tratamiento de sucesos isquémicos en pacientes con todas las formas de la enfermedad de corazón coronaria, para evitar la metástasis y el desarrollo de tumores y de procesos inflamatorios, p. ej. en el caso del tratamiento de la fibrosis pulmonar, para la profilaxis de y el tratamiento de artritis reumatoide, para prevenir o impedir adhesiones de tejido

dependientes de fibrina y/o la formación de tejido cicatrizal, así como para fomentar procesos de cicatrización.

En virtud de sus propiedades farmacológicas, los nuevos compuestos y sus sales fisiológicamente compatibles se adecuan, además, para el

5 tratamiento de las enfermedades de Alzheimer y Parkinson. Un razonamiento para ello resulta, por ejemplo, de los siguientes hallazgos, de los cuales se puede concluir que los inhibidores de trombina o inhibidores del factor Xa, por inhibición de la formación o actividad de la trombina, podrían representar valiosos medicamentos en el tratamiento de las enfermedades de Alzheimer y

10 Parkinson. Estudios clínicos y experimentales confirman que mecanismos neurotóxicos, por ejemplo la inflamación que va acompañada de la activación de proteasas de la cascada de la coagulación, participa en la muerte de neuronas como consecuencia de traumas cerebrales. Estudios diferentes apuntan a una participación de trombina en el caso de procesos

15 neurodegenerativos, por ejemplo como consecuencia de una apoplejía, operación repetida de puenteo arterial o lesiones traumáticas del cerebro. Por ejemplo, todavía días después de una lesión periférica de los nervios pudo detectarse una actividad incrementada de trombina. Además, se pudo demostrar que trombina provoca un retraimiento de las neuritas, así como una

20 proliferación de las células glia, y una apoptosis en cultivos primarios de neuronas y células de neuroblastoma (para una recopilación, véase: *Neurobiol. Aging* 2004, 25(6), 783-793). Además de ello, diferentes estudios in vitro en cerebros de pacientes con la enfermedad de Alzheimer apuntan a que la trombina juega un papel en la patogénesis de esta enfermedad (*Neurosci. Lett.*

25 1992, 146, 152-54). Una acumulación de trombina inmunorreactiva pudo detectarse en placas de neuritas en cerebros de pacientes de Alzheimer. In vitro se demostró que la trombina juega asimismo un papel en la regulación y estimulación de la producción de la "proteína precursora amiloide - Amyloid Precursor Proteins" (APP), así como en la separación de la APP en

30 fragmentos, los cuales pueden detectarse en las placas de amiloides en el cerebro de pacientes de Alzheimer. Además, pudo demostrarse que la activación microglial inducida por trombina conduce in vivo a la degeneración de neuronas dopaminérgicas nigrales. Estos hallazgos permiten concluir que la activación microglial - desencadenada por sustancia o sustancias endógenos

tales como, por ejemplo, la trombina - participa en el proceso neuropatológico de la muerte de la célula de neuronas dopaminérgicas, tal como aparece en pacientes con la enfermedad de Parkinson (*J. Neurosci.* 2003, 23, 5877-86).

La dosificación necesaria para alcanzar un efecto correspondiente
5 asciende convenientemente, en el caso de administración intravenosa, a 0,01 a 3 mg/kg, preferiblemente a 0,03 hasta 1,0 mg/kg, y, en el caso de administración por vía oral, a 0,03 hasta 30 mg/kg, preferiblemente a 0,1 hasta 10 mg/kg, en cada caso 1 a 4 veces al día.

Para ello, los compuestos de la fórmula (I) preparados conforme a la
10 invención, eventualmente en combinación con otras sustancias activas, junto con una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes habituales inertes, p. ej. con almidón de maíz, lactosa, azúcar de caña, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etanol, agua/glicerina, agua/sorbitol, agua/polietilenglicol,
15 propilenglicol, alcohol cetilestearílico, carboximetilcelulosa o sustancias con contenido en grasa, tal como grasa dura o sus mezclas adecuadas, se pueden incorporar en preparados galénicos habituales tales como comprimidos, grageas, cápsulas, polvos, suspensiones o supositorios.

Los nuevos compuestos y sus sales fisiológicamente compatibles
20 pueden emplearse terapéuticamente en combinación con ácido acetilsalicílico, con inhibidores de la agregación de plaquetas tales como antagonistas del receptor de fibrinógeno (p. ej. Abciximab, Eptifibatida Tirofiban, Roxifiban), con activadores fisiológicos e inhibidores del sistema de coagulación y sus análogos recombinantes (p. ej. proteína C, TFPI, antitrombina), con inhibidores
25 de la agregación inducida por ADP (p. ej. Clopidogrel, Ticlopidina), con antagonistas del receptor P₂T (p. ej. Cangrelor) o con antagonistas del receptor de tromboxano/inhibidores de sintetasa combinados (p. ej. Terbogrel).

Parte Experimental

Los siguientes Ejemplos deben explicar la invención con más detalle,
30 pero sin limitar a ésta en su alcance.

Para los compuestos preparados se presentan, por norma general, puntos de fusión y/o espectros de IR, UV, ¹H-RMN y/o de masas. Cuando no se indica de otro modo, los valores R_f se determinaron utilizando placas preparadas de CCD de gel de sílice 60 F₂₅₄ (E. Merck, Darmstadt, n^o de

Artículo 1.05714) sin saturación de la cámara. Los valores R_f calculados bajo la denominación Alox, se determinaron utilizando placas preparadas de CCD de óxido de aluminio 60 F₂₅₄ (E. Merck, Darmstadt, nº de Artículo 1.05713) sin saturación de la cámara. Los valores R_f calculados bajo la denominación

5 Reversed-Phase-8 se determinaron utilizando placas preparadas de CCD de RP-8 F_{254s} (E. Merck, Darmstadt, nº de Artículo 1.15684) sin saturación de la cámara. Las relaciones indicadas en los agentes eluyentes se refieren a unidades de volumen de los respectivos disolventes. Para las purificaciones cromatográficas se utilizó gel de sílice de la firma Millipore (MATREX®, 35-70

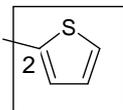
10 μm) y material RP de la firma Varian (Microsorb, 60-8 μm ; C18 Dynamax). Caso de que falten datos más precisos en cuanto a la configuración, queda abierto si se trata de estereoisómeros puros o de mezclas de enantiómeros/diastereoisómeros.

En las descripciones de los ensayos se utilizan las siguientes

15 abreviaturas:

	BOC	terc.-butoxicarbonilo	
	DIPEA	<i>N</i> -etil-diisopropilamina	
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida	
	sat.	saturado	
20	h	hora(s)	
	HATU	hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1- <i>l</i>)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio	
	NaHMDS	hexametildisilazida de sodio	
	<i>i. vac.</i>	en vacío	
25	conc.	concentrado	
	min	minuto(s)	
	NMM	<i>N</i> -metil-morfolina	
	R_f	factor de retención	
	R_t	tiempo de retención	
30	TBTU	tetrafluoroborato de <i>O</i> -(benzotriazol-1- <i>il</i>)- <i>N,N,N,N'</i> -tetrametiluronio	
	TEA	triethylamina	
	TFA	ácido trifluoroacético	
	THF	tetrahidrofurano.	

Por el término „tiefen-2-ilo“ o „tien-2-ilo“ se ha de entender el radical dibujado en el recuadro:



Los datos de HPLC-MS se generaron bajo las condiciones siguientes:

5 Método 1:

Espectrómetro de masas Waters ZQ2000, automuestreador Gilson 215, HPLC HP1100 y detector de la disposición de diodos

Como fase móvil se empleó:

A agua con TFA al 0,10%

10 B: acetonitrilo con TFA al 0,10%

	Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en ml/min
	0,00	95	5	1,00
	0,40	95	5	1,00
15	4,00	2	98	1,00
	4,35	2	98	1,00
	4,50	95	5	1,00

20 Como fase estacionaria servía una columna X-Terra MS C18, 3,5 µm, 4,6 mm x 50 mm.

La detección de la disposición de diodos se realizó en el intervalo de longitudes de onda 210-500 nm.

Método 2:

Waters Alliance 2695, Detector PDA 2996, ZQ 2002

25 Como fase móvil se empleó:

A agua con TFA al 0,10%

B: acetonitrilo con TFA al 0,10%

	Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en ml/min
30	0,00	95	5	1,00
	0,10	95	5	1,00
	3,10	2	98	1,00

4,50	2	98	1,00
5,00	95	5	1,00

5 Como fase estacionaria servía una columna Waters X-Terra MS C18, 2,5 μm , 4,6 mm x 30 mm

Método 3:

Waters Alliance 2695, Detector PDA 2996

Como fase móvil se empleó:

A agua con TFA al 0,13%

10 B: acetonitrilo con TFA al 0,10%

	Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en ml/min
	0,00	95	5	1,00
	0,75	95	5	1,00
15	5,25	2	98	1,00
	5,75	2	98	1,00
	6,05	95	5	1,00
	6,55	95	5	1,00

20 Como fase estacionaria servía una columna Varian Microsorb 100 C18; 3,5 μm ; 4,6 mm x 50 mm

Método 3a

Waters Alliance 2695, Detector PDA 2996

25 Como fase móvil se empleó:

A agua con TFA al 0,1%

B: acetonitrilo con TFA al 0,1%

	Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en ml/min
30	0,00	95	5	1,00
	0,1	95	5	1,00
	3,1	2	98	1,00
	4,5	2	98	1,00
	5,0	95	5	1,00

Como fase estacionaria servía una columna Varian Microsorb 100 C18;
2,5 µm; 4,6 mm x 30 mm

Método 4:

Agilent 1100

- 5 Como fase móvil se empleó:
A agua con ácido fórmico al 0,10%
B: acetonitrilo con ácido fórmico al 0,10%

	Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en ml/min
10	0,00	95	5	1,60
	4,50	10	90	1,60
	5,00	10	90	1,60
	5,50	90	10	1,60

- 15 Como fase estacionaria servía una columna Zorbax StableBond C18; 3,5
µm; 4,6 mm x 75 mm

Método 5:

Waters Alliance 2695, Detector PDA 2996

Como fase móvil se empleó:

- 20 A agua con TFA al 0,1%
B: acetonitrilo con TFA al 0,1%

	Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en ml/min
	0,00	95	5	5,00
25	0,20	95	5	5,00
	1,35	2	98	5,00
	1,55	2	98	5,00
	1,65	95	5	5,00
	1,85	95	5	5,00

30

Como fase estacionaria servía una columna Interchim HS Strategy 5
C18-2; 5 µm; 4,6 mm x 50 mm

Método 6:

Waters Alliance 26905, Detector PDA 996

Como fase móvil se empleó:

A agua con TFA al 0,1%

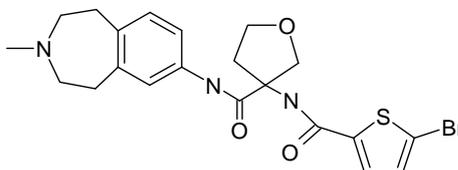
B: acetonitrilo con TFA al 0,1%

5	Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en ml/min
	0,00	95	5	2,00
	0,10	95	5	2,00
	2,10	2	98	2,00
	3,00	2	98	2,00
10	3,25	95	5	2,00

Como fase estacionaria servía una columna MerckChromolith SpeedRod RP-18e; 4,6 mm x 50 mm

Ejemplo 1

- 15 Amida de ácido 3-[(5-bromo-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-tetrahidrofuran-3-carboxílico



- 20 (a) 7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepina

8,4 g (29,0 mmol) de 3-trifluoracetil-7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepina se suspenden bajo una atmósfera de nitrógeno en 80 ml de metanol y se mezclan con 5 ml de solución de NaOH (al 50%) y se agita durante 2 h a 70°C.

- 25 El metanol se separa por destilación en el evaporador rotatorio, el residuo se mezcla con agua y se extrae con *terc.*-butiletiléter. La fase orgánica se lava con solución saturada de NaOH (al 50%) y solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra i. vac. hasta sequedad. Rendimiento: 5,1 g (91%)

- 30 Valor R_f : 0,28 (óxido de aluminio; diclorometano/etanol = 95:5)

$C_{10}H_{12}N_2O_2$ (192,22)

Espectro de masas:(M+H)⁺ = 193

(b) 3-metil-7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

5 5,0 g (26,0 mmol) de 7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina se
mezclan en 9,8 ml (260,1 mol) de ácido fórmico, bajo agitación y a la
temperatura ambiente, con 15,5 ml (208,1 mmol) de solución de formalina en
agua (37%) y se agitan durante una noche a 70°C. La mezcla de reacción se
alcaliniza bajo enfriamiento en un baño de hielo con solución de NaOH (50%) y
se extrae con *terc.*-butilmetiléter. La fase orgánica se seca sobre sulfato de
10 sodio y se concentra i. vac. hasta sequedad.

Rendimiento: 48 g (90%)

Valor R_f: 0,65 (óxido de aluminio; diclorometano/etanol = 95:5)

C₁₁H₁₄N₂O₂ (206,24)

Espectro de masas:(M+H)⁺ = 207

15 (c) 3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina

4,8 g (23,2 mmol) de 3-metil-7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-
benzo[d]azepina se disuelven en 45 ml de metanol y se mezclan con 400 mg
de Pd al 10%/C. Se hidrogena en un equipo Parr a la temperatura ambiente y a
una presión de hidrógeno de 3 bar durante 5 horas. A continuación, el
20 catalizador se separa por filtración y el filtrado se concentra i. vac.

Rendimiento: 3,9 g (96%)

Valor R_f: 0,36 (óxido de aluminio; diclorometano/etanol = 98:2)

C₁₁H₁₆N₂ (176,26)

Espectro de masas:(M+H)⁺ = 177

25 (d) Hidrocloruro de ácido 3-amino-tetrahidro-furan-3-carboxílico

3,5 g (15,1 mmol) de ácido 3-*terc.*-butoxicarbonilamino-tetrahidro-furan-
3-carboxílico se disuelven en 150 ml de ácido clorhídrico 1 molar y se agitan
durante 1 h a la temperatura ambiente. A continuación, se liofiliza la mezcla de
reacción.

30 Rendimiento: 2,5 g (100%)

C₅H₉NO₃*HCl (167,59)

Espectro de masas:(M+H)⁺ = 132

(e) Ácido 3-[(5-bromo-tiofen-2-il)-carbonilamino]-tetrahidro-furan-3-
carboxílico

3,1 g (14,9 mmol) de ácido 5-bromo-tiofen-2-carboxílico se mezclan en 50 ml de diclorometano, bajo agitación y a la temperatura ambiente, con 5,4 ml (74,6 mmol) de cloruro de tionilo y se agitan durante 3,5 h a reflujo. A continuación, la mezcla de reacción se concentra hasta sequedad.

5 2,5 g (14,9 mmol) de hidrocloreto de ácido 3-amino-tetrahydro-furan-3-carboxílico se disuelven en 2,0 ml (14,9 mmol) de TEA y 150 ml de acetonitrilo y, bajo agitación, se mezclan con 5,9 ml (22,4 mmol) de *N,O*-bis-(trimetilsilil)-trifluoro-acetamida y se agitan durante 4 h a reflujo. La mezcla de reacción se combina con 4,1 ml (29,8 mmol) de TEA y la solución del cloruro de ácido
10 preparado en 50 ml de acetonitrilo, se agita durante 15 min a reflujo y luego se enfría lentamente hasta la temperatura ambiente. A continuación, se concentra i. vac. hasta sequedad, el residuo se mezcla con agua y solución de carbonato de sodio 2 molar y se lava con dietiléter. La fase acuosa se ajusta a pH 1 con 20 ml de ácido clorhídrico concentrado y el precipitado se filtra con succión y se
15 seca a 50°C en la estufa de secado en vacío.

Rendimiento: 3,6 g (75%)

$C_{10}H_{10}BrNO_4S$ (320,16)

Espectro de masas:(M-H)⁻ = 318/320 (isótopo de bromo)

(f) Amida de ácido 3-[(5-bromo-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-tetrahydrofuran-3-carboxílico

20 700,0 mg (2,19 mmol) de ácido 3-[(5-bromo-tiofen-2-il)-carbonilamino]-tetrahydro-furan-3-carboxílico se mezclan en 10 ml de DMF, bajo agitación y a la temperatura ambiente, con 890,0 mg (2,34 mmol) de HATU y 601,0 µl (5,47 mmol) de NMM y se agita durante 10 min. A continuación, se añaden 385,0 mg
25 (2,19 mmol) de 3-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilamina y la mezcla se agita durante una noche a 65°C. La mezcla de reacción se combina con agua y solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, el precipitado se separa por filtración y se purifica por cromatografía en óxido de aluminio (agente eluyente: diclorometano/etanol 100:0 a 98:2).

30 Rendimiento: 850,0 mg (81 %)

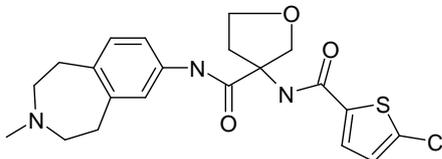
Valor R_f: 0,62 (óxido de aluminio; diclorometano/etanol = 95:5)

$C_{21}H_{24}BrN_3O_3S$ (478,40)

Espectro de masas:(M+H)⁺ = 478/480 (isótopo de bromo)

Ejemplo 2

Amida de ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-tetrahidrofuran-3-carboxílico



5

(a) Éster bencílico de ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-tetrahidrofuran-3-carboxílico

1,59 g (9,8 mmol) de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico se disuelven en 30 ml de DMF y se agitan con 3,61 g (10,7 mmol) de éster bencílico de ácido 3-amino-tetrahidro-furan-3-carboxílico y 3,46 g (10,8 mmol) de TBTU y 4,3 ml (39 mmol) de NMM a la temperatura ambiente durante 20 h. A continuación, se concentra y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (agente eluyente: diclorometano/etanol 100:0 a 94:6).

15 Rendimiento: cuantitativo

Valor R_f: 0,59 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 9:1)

C₁₇H₁₆ClNO₄S (365,83)

Espectro de masas:(M+H)⁺ = 366/368 (isótopo de cloro)

20 (b) Ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-tetrahidro-furan-3-carboxílico

3,6 g (9,8 mmol) de éster bencílico de ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-tetrahidro-furan-3-carboxílico se disuelven en 60 ml de etanol y se mezclan con 39,1 ml (39,1 mmol) de lejía de sosa acuosa 1 molar y se agita a la temperatura ambiente durante 6 h. Después de concentrar i. vac., el residuo se mezcla, bajo enfriamiento en un baño de hielo, con ácido clorhídrico acuoso 1 molar, el precipitado se filtra con succión y se seca a 60°C en la estufa de secado en vacío.

Rendimiento: 2,5 g (91%)

Valor R_f: 0,13 (gel de sílice; diclorometano/etanol 9:1)

30 C₁₀H₁₀ClNO₄S (275,71)

Espectro de masas:(M-H)⁻ = 274/276 (isótopo de cloro)

(c) Amida de ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-tetrahidrofuran-3-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 2(a) a partir de ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-tetrahidro-furan-3-carboxílico y 3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina con TBTU y TEA en THF a la temperatura ambiente, con subsiguiente purificación mediante cromatografía con óxido de aluminio (agente eluyente: diclorometano/etanol 100:0 a 97:3).

Rendimiento: 67%

Valor R_f: 0,63 (óxido de aluminio; diclorometano/etanol = 95:5)

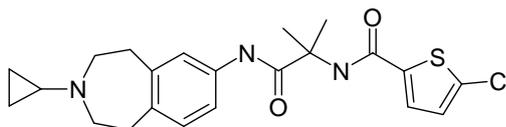
10 C₂₁H₂₄ClN₃O₃S (433,95)

Espectro de masas:(M+H)⁺ = 434/436 (isótopo de cloro)

Ejemplo 3

N-[1-(3-ciclopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

15



(a) 2-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,4-dimetil-4H-oxazol-5-ona

1,0 g (4,0 mmol) de ácido 2-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-2-metil-propiónico en 30 ml de anhídrido de ácido acético se agitan durante 1 h a 85°C. A continuación, la mezcla de reacción se concentra hasta sequedad.

Rendimiento: 927,3 mg (100 %)

C₉H₈ClNO₂S (229,68)

Espectro de masas:(M+H)⁺ = 230

25 (b) N-[1-(3-ciclopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

200,0 µl (10,0 µmol) de una solución de 2-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,4-dimetil-4H-oxazol-5-ona 0,05 molar en tolueno/ácido acético 9:1 se mezclan con 200,0 µl (10,0 µmol) de una solución de 3-ciclopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina 0,05 molar en DMF y 1,7 µl (10,0 µmol) de DIPEA, se calienta durante una noche a 80°C y se deja reposar durante 2 días a la temperatura ambiente. La solución de reacción se filtra sobre óxido de aluminio

de carácter básico y el filtrado se concentra i. vac.

Rendimiento: cuantitativo

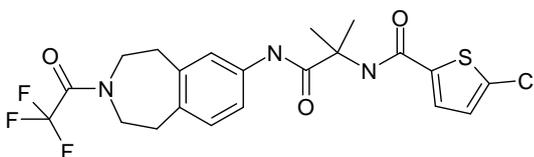
Valor de R_t : 3,31 min (HPLC-MS, método 1)

$C_{22}H_{26}ClN_3O_2S$ (431,99)

5 Espectro de masas:(M+H)⁺ = 432/434 (isótopo de cloro)

Ejemplo 4

N-{1-metil-1-[3-(2,2,2-trifluoro-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-
ilcarbamoil]-etil}-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico



10

(a) Ácido 2-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-2-metil-propiónico

4,5 g (27,7 mmol) de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico se mezclan en 250 ml de diclorometano, bajo agitación y a la temperatura ambiente, con 8,0 ml (110,7 mmol) de cloruro de tionilo y se agitan durante 3 h a reflujo. A
15 continuación, la mezcla de reacción se concentra hasta sequedad.

15

2,9 g (27,7 mmol) de ácido 2-amino-isobutírico se mezclan en 300 ml de acetonitrilo, bajo agitación, con 8,0 ml (30,4 mmol) de *N,O*-bis-(trimetilsilil)-trifluoro-acetamida y se agitan durante 3,5 h a reflujo. La mezcla de reacción se combina con 8,5 ml (60,9 mmol) de TEA y la solución del cloruro de ácido
20 preparado en 75 ml de acetonitrilo, se agita durante 15 min a reflujo y luego se enfría lentamente hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra i. vac. hasta sequedad, y el residuo se mezcla con agua y solución de carbonato de sodio 2 molar y se lava con dietiléter. La fase acuosa se ajusta a pH 1 con 20 ml de ácido clorhídrico concentrado y el precipitado se filtra con
25 succión y se seca a 50°C en la estufa de secado en vacío.

25

Rendimiento: 5,9 g (86%)

$C_9H_{10}ClNO_3S$ (247,70)

Espectro de masas:(M+H)⁺ = 248/250 (isótopo de cloro)

(b) *N*-{1-metil-1-[3-(2,2,2-trifluoro-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-

30

benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil]-etil}-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 2-c, a partir de ácido 2-[(5-cloro-

tiofen-2-il)-carbonilamino]-2-metil-propiónico y 3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-amina con TBTU y NMM en DMF a la temperatura ambiente, con subsiguiente filtración sobre óxido de aluminio.

Rendimiento: (95 %)

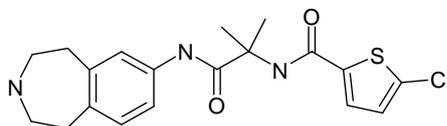
5 Valor R_f : 0,65 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 9:1)

$C_{21}H_{21}ClF_3N_3O_3S$ (487,92)

Espectro de masas:(M-H)⁻ = 486/488 (isótopo de cloro)

Ejemplo 5

10 *N*-[1-metil-1-(2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico



500,0 mg (1,03 mmol) de *N*-{1-metil-1-[3-(2,2,2-trifluoro-acetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil]-etil}-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico se mezclan en 15 ml de metanol y 10 ml de agua, bajo agitación y a la temperatura ambiente, con 637,0 mg (4,61 mmol) de carbonato de potasio y se agita durante 3 h a reflujo. La mezcla de reacción se concentra i. vac., el residuo se mezcla con agua, el precipitado se separa por filtración y se seca en la estufa de secado en vacío a 50°C.

Rendimiento: 340,0 mg (85 %)

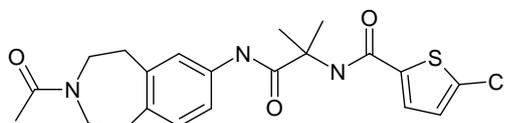
Valor R_f : 0,20 (gel de sílice; diclorometano/metanol/solución de amoníaco concentrado = 80:20:2)

$C_{19}H_{22}ClN_3O_2S$ (391,92)

25 Espectro de masas:(M+H) = 390/392 (isótopo de cloro)

Ejemplo 6

N-[1-(3-acetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico



100,0 mg (0,26 mmol) de *N*-[1-metil-1-(2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico se mezclan en 5 ml de THF, bajo agitación y a la temperatura ambiente, con 43,0 µl (0,31 mmol) de TEA y 27,0 µl (0,29 mmol) de anhídrido de ácido acético y se agita durante 2 h a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combina con agua, el precipitado se separa por filtración y se seca en la estufa de secado en vacío a 50°C.

Rendimiento: 80,0 mg (72 %)

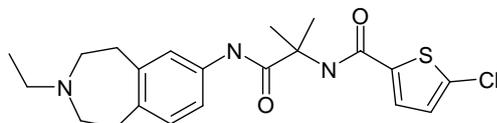
Valor R_f : 0,90 (gel de sílice; diclorometano/metanol/solución de amoníaco concentrado = 80:20:2)

$C_{21}H_{24}ClN_3O_3S$ (433,95)

Espectro de masas:($M+H$)⁺ = 434/436 (isótopo de cloro)

Ejemplo 7

N-[1-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico



100,0 mg (0,26 mmol) de *N*-[1-metil-1-(2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico en 5 ml de acetona se mezclan, bajo agitación y a la temperatura ambiente, con 74,0 mg (0,54 mmol) de carbonato de potasio y 21,0 µl (0,26 mmol) de yodoetano y se agita durante 3 h a reflujo. La mezcla de reacción se combina a la temperatura ambiente con agua, el precipitado se separa por filtración y se seca en la estufa de secado en vacío a 50°C.

Rendimiento: 60,0 mg (56 %)

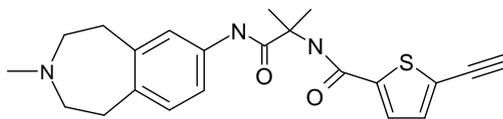
Valor R_f : 0,30 (gel de sílice; diclorometano/metanol/solución de amoníaco concentrado = 80:20:2)

$C_{21}H_{26}ClN_3O_2S$ (419,97)

Espectro de masas:($M+H$)⁺ = 420/422 (isótopo de cloro)

Ejemplo 8

Amida de ácido 5-etinil-*N*-[1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-tiofen-2-carboxílico



(a) Éster etílico de ácido 5-trimetilsililetinil-tiofen-2-carboxílico

Bajo una atmósfera de argón, una solución a base de 32,5 g (138,0
 5 mmol) de éster etílico de ácido 5-bromo-tiofen-2-carboxílico en 320 ml de
 acetonitrilo y 640 ml de THF se mezcla, con agitación, con 1,3 g (7,0 mmol) de
 yoduro de cobre-(I) y 39,0 g (276,0 mmol) de trimetil-sililacetileno, se agita
 durante 5 min y, a continuación, se añaden 5,6 g (7,0 mmol) de 1,1-bis-
 (difenilfosfino)-ferrocen-dicloropaladio(II)-PdCl₂ en complejo con CH₂Cl₂ 1/1 y
 10 57,4 ml (414,0 mmol) de TEA. La mezcla de reacción se agita durante una
 noche a temperatura ambiente, se concentra i. vac. y el residuo se mezcla con
 éster etílico de ácido acético y se lava con solución de amoniaco (al 5%) y
 agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra i. vac.
 hasta sequedad. El residuo se mezcla con dietiléter y el precipitado se filtra con
 15 succión y se seca.

Rendimiento: cuantitativo

Valor R_f: 0,71 (gel de sílice; éter de petróleo/éster etílico de ácido acético = 8:2)

C₁₂H₁₆O₂SSi (252,41)

Espectro de masas:(M+H)⁺ = 253

20 (b) Ácido 5-etinil-tiofen-2-carboxílico

La solución a base de 36,2 g (114,0 mmol) de éster etílico de ácido 5-
 trimetilsilaniletinil-tiofen-2-carboxílico en 185 ml de etanol se mezcla con 730,0
 ml (1,46 mol) de lejía de sosa acuosa 2 molar y se agita durante una noche a
 50°C. La mezcla de reacción se concentra i. vac. hasta sequedad, se combina
 25 con agua y se lava con diclorometano. La fase acuosa se acidifica, bajo
 enfriamiento en un baño de hielo, con ácido clorhídrico acuoso 6 molar, el
 precipitado se separa por filtración y se seca a 50°C en la estufa de secado en
 vacío.

Rendimiento: 8,9 g (41%)

30 Valor R_f: 0,64 (RP-8; metanol/solución de NaCl (al 5%) = 6:4)

C₇H₄O₂S (152,17)

Espectro de masas:(M-H)⁻ = 151

(c) Éster metílico de ácido 2-[(5-etinil-tiofen-2-il)-carbonilamino]-2-metil-propiónico

Una solución a base de 6,0 g (39,4 mmol) de ácido 5-etinil-tiofen-2-carboxílico en 180 ml de THF se mezcla, bajo agitación, con 20,6 ml (118,3 mmol) de DIPEA y 13,9 g (43,3 mmol) de TBTU y se agita durante 10 min. A continuación, se añaden 6,1 g (39,4 mmol) de hidrocloruro de éster metílico de ácido 2-amino-isobutírico y se agita durante una noche a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra i. vac. hasta sequedad, se combina con éster etílico de ácido acético y se lava con agua y solución de hidrógeno-carbonato de sodio (al 5%). La fase orgánica se seca con sulfato de sodio y se concentra i. vac.

Rendimiento: 9,3 g (94%)

Valor R_f: 0,71 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 9:1)

C₁₂H₁₃NO₃S (251,30)

15 Espectro de masas:(M+H)⁺ = 252

(d) Ácido 2-[(5-etinil-tiofen-2-il)-carbonilamino]-2-metil-propiónico

9,3 g (37,1 mmol) de éster metílico de ácido 2-[(5-etinil-tiofen-2-il)-carbonilamino]-2-metil-propiónico se disuelven en 550 ml de agua y 370 ml de THF y se mezclan con 74,2 ml (74,2 mmol) de solución acuosa de hidróxido de litio 1 molar y se agitan a la temperatura ambiente durante 2 h. Se separa THF por destilación i. vac. y se extrae con diclorometano. La fase acuosa se acidifica con ácido clorhídrico acuoso 3 molar, y el precipitado se separa por filtración y se seca a 50°C en la estufa de secado en vacío.

Rendimiento: 8,4 g (95%)

25 Valor R_f: 0,20 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 9:1)

C₁₁H₁₁NO₃S (237,28)

Espectro de masas:(M+H)⁺ = 238

(e) 2-(5-etinil-tiofen-2-il)-4,4-dimetil-4H-oxazol-5-ona

Preparada análogamente al Ejemplo 3-a, a partir de ácido 2-[(5-etinil-tiofen-2-il)-carbonilamino]-2-metil-propiónico en anhídrido de ácido acético a 65°C con subsiguiente purificación mediante cromatografía en gel de sílice con el agente eluyente (éter de petróleo/éster etílico de ácido acético = 2:1).

Rendimiento: 3,1 g (84%)

Valor R_f: 0,67 (gel de sílice; éter de petróleo/éster etílico de ácido acético = 7:3)

$C_{11}H_9NO_2S$ (219,26)

Espectro de masas: $(M+H)^+$ = 220

f) Amida de ácido 5-etinil-N-[1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil-tiofen-2-carboxílico

5

Una solución a base de 150,0 mg (0,7 mmol) de 2-(5-etinil-tiofen-2-il)-4,4-dimetil-4H-oxazol-5-ona en 7,5 ml de tolueno y 850,0 µl de ácido acético se mezcla, con agitación, con la solución a base de 134,2 mg (0,8 mmol) de 3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina en 8,5 ml de DMF y se agita durante una noche a 65°C. La mezcla de reacción se concentra i. vac. hasta sequedad, se disuelve en diclorometano y etanol y se filtra sobre óxido de aluminio. El filtrado se mezcla con agua, el precipitado se filtra con succión y se seca en la estufa de secado en vacío a 55°C.

Rendimiento: 260,0 mg (96 %)

15 Valor R_f : 0,43 (RP-8; metanol/solución de NaCl (al 5%) = 6:4)

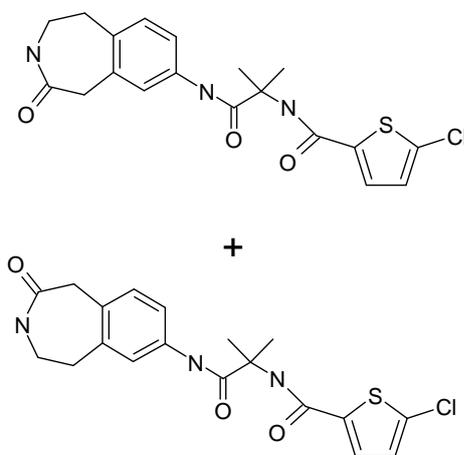
$C_{22}H_{25}N_3O_2S$ (395,52)

Espectro de masas: $(M+H)^+$ = 396

Ejemplo 9

20 N-[1-metil-1-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico/

N-[1-metil-1-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico



25 (a) 3-trifluoroacetil-7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

12,5 g (51,39 mmol) de 3-trifluoroacetil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina en 30 ml de anhídrido de ácido acético se disuelven en 18,9 ml (352,0 mmol) de ácido sulfúrico (conc.) y se mezclan lentamente a – 5°C hasta 0°C con 3,6 ml (51,39 mmol) de ácido nítrico (al 65%) y se agitan durante 5 1 h a 0°C. La mezcla de reacción se añade sobre agua, se extra con éster etílico de ácido acético, y la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra hasta sequedad. El residuo se recristaliza en etanol.

Rendimiento: 10,4 g (70%)

Valor R_f: 0,78 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 95:5)

10 C₁₂H₁₁F₃N₂O₃ (288,22)

Espectro de masas:(M+H)⁺ = 289

(b) Éster *terc.*-butílico de ácido 7-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[d]-3-carboxílico

5,0 g (17,34 mmol) de 3-trifluoroacetil-7-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina en 50 ml de THF se mezclan con 10,4 ml (20,81 mmol) de lejía de sosa 2 molar y se agitan durante 30 min a la temperatura ambiente. La solución de reacción se mezcla con 1,88 g (17,69 mmol) de carbonato de sodio y 5,0 ml de agua y, bajo enfriamiento en un baño de hielo, se aporta dosificadamente la solución a base de 3,98 g (18,21 mmol) de dicarbonato de 20 di-*terc.*-butilo en 15 ml de THF y se agita durante 1 h a la temperatura ambiente. A continuación, se separa por filtración del material insoluble, el filtrado se mezcla con éster etílico de ácido acético y se lava con solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y el filtrado se concentra i. vac. hasta sequedad.

25 Rendimiento: cuantitativo

Valor R_f: 0,81 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 95:5)

C₁₅H₂₀N₂O₄ (292,33)

Espectro de masas:(M-isobuteno+H)⁺ = 237

(c) 8-nitro-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-2-ona/
7-nitro-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-2-ona

30 5,1 g (17,3 mmol) de éster *terc.*-butílico de ácido 7-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-carboxílico en 50 ml de éster etílico de ácido acético y 70 ml de agua se mezclan, con fuerte agitación, con 8,9 g (41,63 mmol) de metaperyodato de sodio, 0,54 g (2,60 mmol) cloruro de rutenio*H₂O y

se agita durante 3,5 h a la temperatura ambiente. A continuación, se separa por filtración del material insoluble, el filtrado se mezcla con éster etílico de ácido acético y se lava con solución de disulfito de sodio (al 10%) y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y el filtrado

5 se concentra i. vac. hasta sequedad. El residuo se disuelve en 60 ml de diclorometano, se añaden 6,0 ml de TFA y se agita durante una noche. La solución de reacción se concentra i. vac. hasta sequedad, se mezcla con diclorometano, se lava con agua y solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra i. vac. hasta sequedad.

10 Rendimiento: 2,3 g (65%)

Valor R_f: 0,52 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 9:1)

C₁₀H₁₀N₂O₃ (206,20)

Espectro de masas:(M+H)⁺ = 207

(d) 8-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona/

15 7-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona

2,3 g (11,2 mmol) de 8-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona / 7-nitro-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona se disuelven en 40 ml de metanol y se mezclan con 300 mg de Pd al 10%/C. Se hidrogena en un equipo Parr a la temperatura ambiente y a una presión de hidrógeno de 3 bar durante 17 horas.

20 A continuación, el catalizador se separa por filtración y el filtrado se concentra i. vac.

Rendimiento: 1,51 g (77%)

Valor R_f: 0,10 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 95:5)

C₁₀H₁₂N₂O (176,22)

25 Espectro de masas:(M+H)⁺ = 177

(e) N-[1-metil-1-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico/

N-[1-metil-1-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

30 Preparada análogamente al Ejemplo 1, a partir de ácido 2-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino-2-metil-propiónico con HATU, NMM y 8-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona/7-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona en DMF con subsiguiente purificación mediante cromatografía en gel de sílice con el agente eluyente (diclorometano/etanol

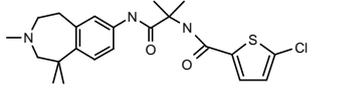
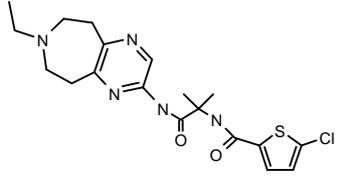
100:0 a 92:8).

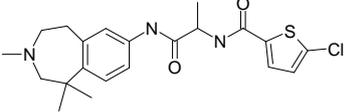
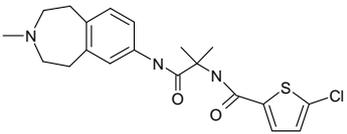
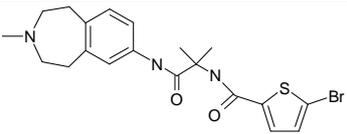
Rendimiento: cuantitativo

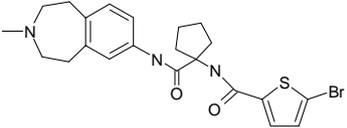
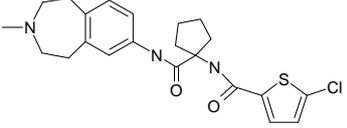
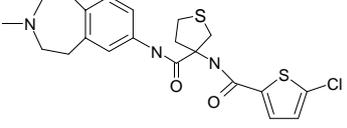
Valor R_f: 0,40 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 9:1)C₁₉H₂₀ClN₃O₃S (405,90)

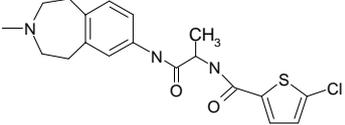
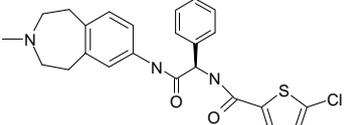
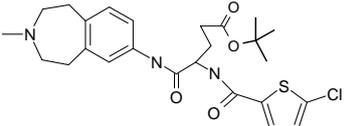
- 5 Espectro de masas:(M+H)
- ⁺
- = 406/408 (isótopo de cloro)

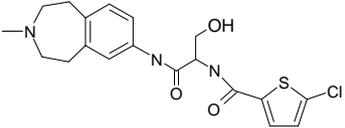
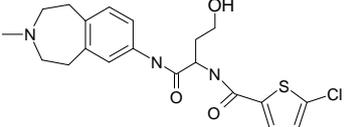
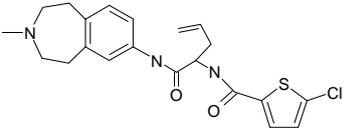
Análogamente al Ejemplo 1 se pueden preparar los siguientes compuestos:

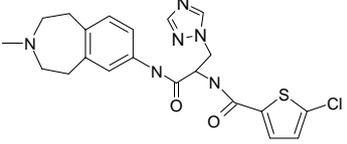
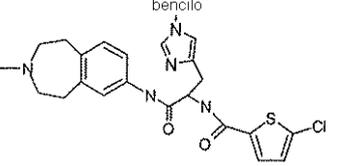
Nº.	Fórmula estructural	Rendimiento última etapa	Pico(s) de masas	Valor de R _f o R _t
Nombre				
10		68%	(M+H) ⁺ = 434/436 (isótopo de cloro)	0,33 (RP-8; metanol: solución de NaCl al 5% = 6:4)
N-[1-metil-1-(1,1,3-trimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico				
11		1%	(M+H) ⁺ = 422/424 (isótopo de cloro)	0,17 (RP-8; metanol: solución de NaCl al 5% = 6:4)
N-[1-(7-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirazino[2,3-d]azepin-2-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico				

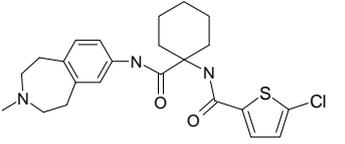
Nº.	Fórmula estructural	Rendimiento última etapa	Pico(s) de masas	Valor de R _f o R _t
Nombre				
12		100%	(M+H) ⁺ = 420/422 (isótopo de cloro)	3,29 min (HPLC-MS) Método 1:
N-[1-(1,1,3-trimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico				
13		64%	(M+H) ⁺ = 406/408 (isótopo de cloro)	0,40 (RP-8; metanol: solución de NaCl al 5% = 6:4)
N-[1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico				
14		99%	(M+H) ⁺ = 450/452 (isótopo de bromo)	0,40 (RP-8; metanol: solución de NaCl al 5% = 6:4)
N-[1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-bromo-tiofen-2-carboxílico				

Nº.	Fórmula estructural	Rendimiento última etapa	Pico(s) de masas	Valor de R _f o R _t
Nombre				
18		42%	(M+H)+= 476/78 (isótopo de bromo)	0,61 (óxido de aluminio; dicloro- metano/ etanol = 95:5)
Amida de ácido 1-[(5-bromo-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-ciclopentan-1-carboxílico				
19		75%	(M+H)+= 432/34 (isótopo de cloro)	0,32 (RP-8; metanol/ solución de NaCl al 5% = 6:4)
Amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-ciclopentan-1-carboxílico				
20		62%	(M+H)+= 450/52 (isótopo de cloro)	
Amida de ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-tetrahidrotiofen-3-carboxílico				

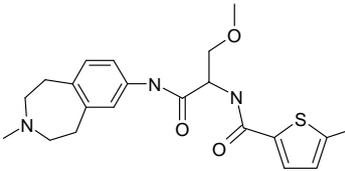
Nº.	Fórmula estructural	Rendimiento última etapa	Pico(s) de masas	Valor de R _f o R _t
Nombre				
21		48%	(M+H)+ = 392/94 (isótopo de cloro)	
<i>N</i> -[1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico				
22		26%	(M-H)- = 452/4 (isótopo de cloro)	0,45 (RP-8; metanol/ solución de NaCl al 5% = 6:4)
<i>N</i> -[1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-1-fenil-metil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico				
23		57%	(M+H)+ = 506/08 (isótopo de cloro)	
<i>N</i> -[3-terc.-butoxicarbonil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico				

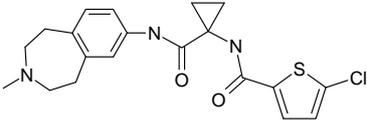
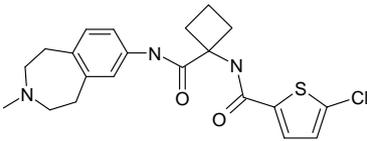
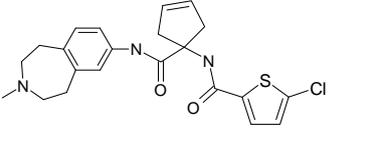
Nº.	Fórmula estructural	Rendimiento última etapa	Pico(s) de masas	Valor de R _f o R _t
Nombre				
24		2%	(M+H) ⁺ = 408/10 (isótopo de cloro)	0,48 (RP-8; metanol/ solución de NaCl al 5% = 6:4)
<i>N</i> -[2-hidroxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoyl)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico				
25		20%	(M+H) ⁺ = 422/24 (isótopo de cloro)	0,51 (RP-8; metanol/ solución de NaCl al 5% = 6:4)
<i>N</i> -[3-hidroxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoyl)-propil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico				
26		71%	(M+H) ⁺ = 418/20 (isótopo de cloro)	
<i>N</i> -[1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoyl)-etil]-but-3-enil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico				

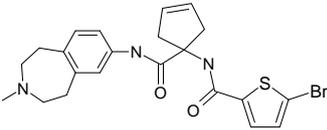
Nº.	Fórmula estructural	Rendimiento última etapa	Pico(s) de masas	Valor de R _f o R _t
Nombre				
27		55%	(M+H)+ = 459/61 (isótopo de cloro) (M-H)- = 457/9 (isótopo de cloro)	0,46 (RP-8; metanol/ solución de NaCl al 5% = 6:4)
<i>N</i> -[2-(1,2,4-triazol-1-il)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico				
28				
<i>N</i> -[2-(1-bencilimidazol-4-il)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico				
29		54%	(M+H)+ = 452/54 (isótopo de cloro)	
<i>N</i> -[3-metilsulfonyl-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico				

Nº.	Fórmula estructural	Rendimiento última etapa	Pico(s) de masas	Valor de R _f o R _t
Nombre				
34		8%	(M+H) ⁺ = 446/8 (isótopo de cloro)	0,79 (óxido de aluminio; dicloro-metano/etanol = 95:5)
Amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-ciclohexan-1-carboxílico,				

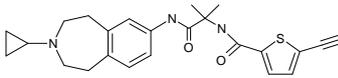
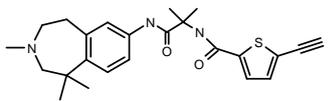
Análogamente al Ejemplo 2 se pueden preparar los siguientes compuestos:

Nº.	Fórmula estructural	Rendimiento última etapa	Pico(s) de masas	Valor de R _f o R _t
Nombre				
15		86%	(M+H) ⁺ = 422/424 isótopo de cloro	0,52 (óxido de aluminio; diclorometano/etanol = 95:5)
N-[2-metoxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico				

Nº.	Fórmula estructural	Rendimiento última etapa	Pico(s) de masas	Valor de R _f o R _t
Nombre				
30		40%	(M+H) ⁺ = 404/406 isótopo de cloro	0,41 (RP-8; metanol/ solución de NaCl al 5% = 6:4)
Amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-ciclopropan-1-carboxílico				
31		60%	(M+H) ⁺ = 418/420 isótopo de cloro	0,62 (gel de sílice; dicloro- metano/ etanol/ amoniac = 80:20:2)
Amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-ciclobutan-1-carboxílico				
32		70%	(M+H) ⁺ = 430/32 (isótopo de cloro) (M-H) ⁻ = 428/30 (isótopo de cloro	0,34 (RP-8; metanol/ solución de NaCl al 5% = 6:4)
Amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-ciclopent-3-en-1-carboxílico				

Nº.	Fórmula estructural	Rendimiento última etapa	Pico(s) de masas	de	Valor de R _f o R _t
	Nombre				
33		85%	(M+H) ⁺ = 474/6 (isótopo bromo)	de	0,32 (RP-8; metanol/ solución de NaCl al 5% = 6:4)
	Amida de ácido 1-[(5-bromo-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-ciclopent-3-en-1-carboxílico				

Análogamente al Ejemplo 8 se pueden preparar los siguientes compuestos:

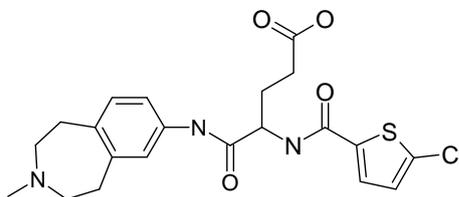
Nº.	Fórmula estructural	Rendimiento última etapa	Pico(s) de masas	de	Valor de R _f o R _t
	Nombre				
16		cuantitativo	(M+H) ⁺ = 422	de	3,27 min (HPLC- MS Método 2)
	Amida de ácido 5-etinil-N-[1-(3-ciclopropil-2,3,4,5-tetrahidro-4H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-tiofen-2-carboxílico				
17		cuantitativo	(M+H) ⁺ = 424	de	3,29 min (HPLC- MS Método 2)
	Amida de ácido 5-etinil-N-[1-(3-ciclopropil-2,3,4,5-tetrahidro-4H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-tiofen-2-carboxílico				

Nº.	Fórmula estructural	Rendi- miento última etapa	Pico(s) de masas	de	Valor de R _f o R _t
	Nombre				
	Amida de ácido 5-etinil-N-[1-metil-1-(1,1,3-trimetil-2,3,4,5-tetrahydro-4 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-tiofen-2-carboxílico				

Ejemplo 35

N-[3-hidroxycarbonil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

5



93 mg (0,15 mmol) de *N*-[3-terc.-butoxicarbonil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico se mezclan en 1 ml de diclorometano y, bajo agitación a TA, con 1 ml de ácido trifluoroacético y se agitan durante 1,5 h a la temperatura ambiente y se concentran.

Rendimiento: 78,0 mg (92 %)

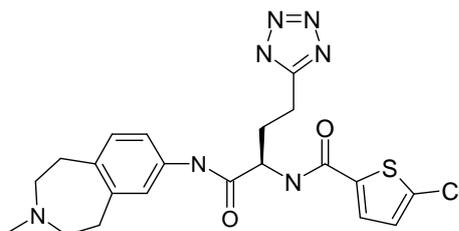
C₂₁H₂₄ClN₃O₄S (449,959)

15 Espectro de masas:(M+H)⁺ = 450/52 (isótopo de cloro)

Ejemplo 36

N-[3-(1*H*-tetrazol-5-il)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico

20



(a) Ácido (R)-2-terc.-butoxicarbonilamino-4-ciano-butírico

5,0 g (20,3 mmol) de (R)-N- α -(terc.-butoxicarbonil)-D-glutamina se mezclan en 55 ml de piridina, bajo agitación y a la temperatura ambiente, con 2,30 ml (24,3 mmol) de anhídrido de ácido acético y se agita durante 20 h. La mezcla de reacción se concentra i. vac. y el residuo se mezcla con acetato de etilo y se lava 3 veces con ácido cítrico al 5% y 3 veces con solución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra i. vac. A continuación, se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (agente eluyente: diclorometano/metanol 90:10).

Rendimiento: 3,16 g (68%)

10 Valor R_f: 0,3 (gel de sílice; diclorometano/metanol = 9:1)

C₁₀H₁₆N₂O₄ (228,25)

Espectro de masas:(M-H)⁻ = 227

(b) Éster terc.-butílico de ácido (R)-[3-ciano-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-carbámico

15 1,0 g (4,0 mmol) de ácido (R)-2-terc.-butoxicarbonilamino-4-ciano-butírico se disuelve en 10 ml de DMF y se agita con 1,29 g (4,03 mmol) de TBTU y 2,79 ml (20,1 mmol) de TEA a la temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se añade 1,0 mg (4,01 mmol) de 3-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina y se agita durante una noche a 35°C. La mezcla de reacción se concentra i. vac. hasta sequedad y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio y se concentra i. vac. A continuación, se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (agente eluyente: diclorometano/metanol 95:5).

Rendimiento: 450 mg (29 %)

25 Valor R_f: 0,15 (gel de sílice; diclorometano/metanol = 95:5)

C₂₁H₃₀N₄O₃ (386,49)

Espectro de masas:(M+H)⁺ = 387

(c) Éster terc.-butílico de ácido (R)-[1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-propil]-carbámico

30 200 mg (0,52 mmol) de éster terc.-butílico de ácido (R)-[3-ciano-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]carbámico se disponen en 1 ml de DMF y se mezclan con 80 mg (1,23 mmol) de azida de sodio y 66 mg (1,23 mmol) de cloruro de amonio. La mezcla de reacción se agita durante una noche a 100 °C, a continuación se acidifica con TFA y se

separa sobre material RP (agente eluyente: agua/acetonitrilo 95 :5=> 5:95).

Rendimiento: 49,8 mg (18 %)

$C_{21}H_{31}N_7O_3$ (429,53)

Espectro de masas:(M+H)⁺ = 430

- 5 (d) (R)-2-amino-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-4-(1H-tetrazol-5-il)-butiramida

49,8 mg (90 μmol) de éster terc.-butilico de ácido (R)-[1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-propil]-

- 10 carbámico se agitan en 1 ml de ácido clorhídrico acuoso 2 molar a 50 °C durante 2,5 h y, a continuación, se concentra hasta sequedad.

Rendimiento: 32,7 mg (89 %)

$C_{16}H_{23}N_7O$ (329,41)

Espectro de masas:(M+H)⁺ = 330

- 15 (e) N-[3-(1H-tetrazol-5-il)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico

- 13 mg (0,08 mmol) de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico se disuelven en 0,5 ml de DMF, se mezclan a la temperatura ambiente con 26 mg (0,08 mmol) de TBTU y 50 μl (0,45 mmol) de NMM y se agitan durante 15 min. A la mezcla de reacción se añade una solución de 32 mg (0,08 mmol) de (R)-2-amino-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-4-(1H-tetrazol-5-il)-butiramida en 1 ml de DMF y se agita durante una noche a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidifica con TFA, se separa por cromatografía sobre material RP (agente eluyente: agua/acetonitrilo 95:5=>5:95) y, a continuación, se liofiliza.

- 25 Rendimiento: 18,8 mg (40 %)

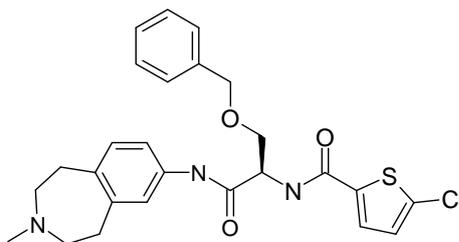
Valor de R_t: 2,29 min (HPLC-MS; Método 2)

$C_{21}H_{24}ClN_7O_2S$ (473,99)

Espectro de masas:(M+H)⁺ = 474/6 (isótopo de cloro)

Ejemplo 37

- 30 N-[2-benciloxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico



(a) (R)-2-amino-3-benciloxi-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-propionamida

5 0,117 g (0,60 mmol) de ácido (R)-3-benciloxi-2-terc.-butoxicarbonilamino-propiónico se hacen reaccionar, análogamente al Ejemplo 2 (a), con 0,116 g (0,66 mmol) de 3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina, TBTU, DIPEA en THF. A continuación, análogamente al Ejemplo 1 (d), se separa el grupo protector de BOC, se alcaliniza con hidróxido de sodio y

10 se extrae con acetato de etilo.

Rendimiento: cuantitativo

Valor R_f : 0,48 (RP-8; metanol/solución de NaCl al 5% = 6:4)

$C_{21}H_{27}N_3O_2$ (353,46)

Espectro de masas:(M+H)⁺ = 354

15 (b) N-[2-benciloxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoyl)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico

0,117 g (0,72 mmol) de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico se mezclan en 15 ml de diclorometano, bajo agitación y a la temperatura ambiente, con 0,26 ml (3,60 mmol) de cloruro de tionilo y 0,01 ml de DMF y se agitan durante 2 h a reflujo.

20 A continuación, la mezcla de reacción se concentra i. vac. 0,230 g (0,65 mmol) de (R)-2-amino-3-benciloxi-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-propionamida se mezclan en 10 ml de THF, bajo agitación, con 0,27 ml (1,95 mmol) de TEA y la solución del cloruro de ácido preparada a la temperatura ambiente durante 15 h. A continuación, se diluye con acetato de etilo, se lava

25 con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra i. vac. La purificación se efectúa por cromatografía sobre óxido de aluminio (agente eluyente: diclorometano/etanol 100 :0=>98,5:1,5)

Rendimiento: 0,14 g (43%)

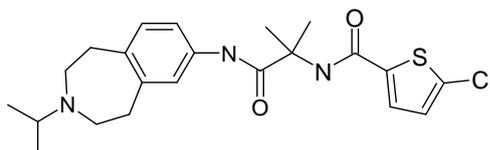
Valor R_f : 0,81 (óxido de aluminio; diclorometano/etanol = 95:5)

30 $C_{26}H_{28}ClN_3O_2S$ (498,04)

Espectro de masas:(M+H)⁺ = 498/00 (isótopo de cloro)

Ejemplo 38

N-[1-(3-isopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico



5 (a) 3-isopropil-7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepina

0,96 g (5,00 mmol) de 7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepina y 0,404 ml (5,50 mmol) de acetona se disuelven en 20 ml de THF y, a continuación, se añaden 0,414 ml (7,50 mmol) de ácido acético y 0,10 g de ácido p-toluenosulfónico y se agita a la temperatura ambiente durante 30 min.

10 A la temperatura ambiente se añaden 1,378 g (6,50 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio y se agita durante 23 h. Luego se alcaliniza con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo, y a continuación la fase orgánica se seca con sulfato de sodio y se concentra i. vac.

15 Rendimiento: cuantitativo

C₁₃H₁₈N₂O₂ (234,29)

Espectro de masas:(M+H)⁺ = 235

(b) 3-isopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilamina

Preparada análogamente al Ejemplo 1 (c), a partir de 3-isopropil-7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepina en metanol con Pd al 10%/C a la temperatura ambiente. A continuación, el producto se concentra.

Rendimiento: 0,920 g (89%)

Valor R_f: 0,14 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 9:1)

C₁₃H₂₀N₂ (204,31)

25 Espectro de masas:(M+H)⁺ = 205

(c) *N*-[1-(3-isopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 1(f), a partir de 3-isopropil-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il-amina y ácido 2-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-2-metil-propiónico con HATU y NMM en DMF a la temperatura ambiente, con subsiguiente cromatografía sobre óxido de aluminio (agente eluyente: diclorometano/etanol 98:2) y sobre materil RP (Zorbax StableBond C18; 7 μ m 220 g; agente eluyente: agua/acetonitrilo/ácido fórmico = 95:5:0,1 => 10:90:0,1) y liofilización.

Rendimiento: 0,386 g (40%)

Valor R_f : 0,70 (óxido de aluminio; diclorometano/etanol = 95:5)

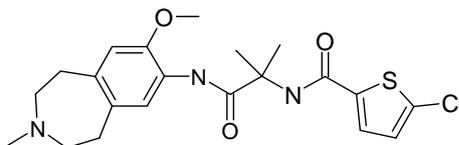
10 $C_{22}H_{28}ClN_3O_2S$ (434,0)

Espectro de masas:(M+H)⁺ = 434/6 (isótopo de cloro)

Ejemplo 39

N-[1-(8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

15



(a) 2,2,2-trifluoro-1-(7-metoxi-8-nitro-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*]azepin-3-il)-etanona

20 1,30 g (4,27 mmol) de 2,2,2-trifluoro-1-(7-hidroxi-8-nitro-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*]azepin-3-il)-etanona se disuelven en 20 ml de DMF. A la temperatura ambiente se añaden 0,59 g (4,27 mmol) de carbonato de potasio y 0,26 ml (4,27 mmol) de yoduro de metilo y se agita durante una noche. A continuación, se filtra y el filtrado se concentra i. vac., y el residuo se tritura con
25 agua y se filtra con succión y se seca en la estufa de aire circulante a 45 °C.

Rendimiento: 1,30 g (96%)

Valor R_f : 0,59 (gel de sílice; éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1)

$C_{13}H_{13}F_3N_2O_4$ (318,25)

Espectro de masas:(M+H)⁺ = 319

30 (b) 7-metoxi-8-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepina

1,30 g (4,08 mmol) de 2,2,2-trifluoro-1-(7-metoxi-8-nitro-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*]azepin-3-il)-etanona y 3,06 ml (6,13 mmol) de lejía de sosa 2 molar se disuelven a la temperatura ambiente en 20 ml de THF y se agitan durante 3 h. A continuación, se concentra i. vac., se diluye con agua y se extrae con terc.-butil-metiléter. La fase orgánica se lava con lejía de sosa al 50% y solución saturada de NaCl, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra i. vac.

Rendimiento: 0,87 g (96%)

Valor R_f : 0,15 (gel de sílice; éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1)

10 $C_{11}H_{14}N_2O_3$ (222,24)

Espectro de masas:(M+H)⁺ = 223

(c) 7-metoxi-3-metil-8-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepina

Preparada análogamente al Ejemplo 1 (b), a partir de 7-metoxi-8-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepina y solución acuosa de formalina en ácido fórmico.

Rendimiento: 0,80 g (86%)

Valor R_f : 0,59 (óxido de aluminio; diclorometano/etanol = 95:5)

$C_{12}H_{16}N_2O_3$ (236,27)

Espectro de masas:(M+H)⁺ = 237

20 (d) 8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilamina

Preparada análogamente al Ejemplo 1 (c), a partir de 7-metoxi-3-metil-8-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepina con Pd al 10%/C en metanol.

Rendimiento: 0,67 g (96%)

Valor R_f : 0,63 (óxido de aluminio; diclorometano/etanol = 95:5)

25 $C_{12}H_{18}N_2O$ (236,27)

Espectro de masas:(M+H)⁺ = 207

(e) *N*-[1-(8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 1(f), a partir de 8-metoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilamina y ácido 2-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-2-metil-propiónico con HATU y NMM en DMF a la temperatura ambiente. A continuación, se concentra i. vac. y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (agente eluyente: diclorometano/etanol 100:0=>98:2).

Rendimiento: 0,55 g (63%)

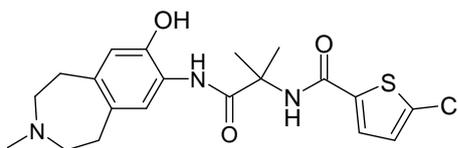
Valor R_f : 0,61 (óxido de aluminio; diclorometano/etanol = 95:5)

$C_{21}H_{26}ClN_3O_3S$ (435,97)

Espectro de masas:(M+H)⁺ = 436/8 (isótopo de cloro)

Ejemplo 40

- 5 *N*-[1-(8-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico



- (a) 1-(7-benciloxi-8-nitro-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*]azepin-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona

- 10 1,30 g (4,27 mmol) de 2,2,2-trifluoro-1-(7-hidroxi-8-nitro-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*]azepin-3-il)-etanona se disponen en 20 ml de DMF y, a la temperatura ambiente, se añaden 0,65 g (4,70 mmol) de carbonato de potasio y 0,508 ml (4,27 mmol) de bromuro de bencilo y se agita durante 3 h. A continuación, se filtra y el filtrado se concentra i. vac., y el residuo se tritura con
- 15 agua y se filtra con succión y se seca en la estufa de aire circulante a 45 °C.

Rendimiento: 1,67 g (99%)

Valor R_f : 0,64 (gel de sílice; éter de petróleo/acetato de etilo = 7:3)

$C_{19}H_{17}F_3N_2O_4$ (394,34)

Espectro de masas:(M+NH₄)⁺ = 412

- 20 (b) 7-benciloxi-8-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepina

Preparada análogamente al Ejemplo 39 (b), a partir de 1-(7-benciloxi-8-nitro-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*]azepin-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona.

Rendimiento: 1,04 g (83%)

Valor R_f : 0,46 (gel de sílice; éter de petróleo/acetato de etilo = 3:7)

- 25 $C_{17}H_{18}N_2O_3$ (298,34)

Espectro de masas:(M+H)⁺ = 299

- (c) 7-benciloxi-3-metil-8-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepina

Preparada análogamente al Ejemplo 1 (b), a partir de 7-benciloxi-8-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepina y solución acuosa de formalina en ácido

30 fórmico.

Rendimiento: 1,08 g (99%)

Valor R_f: 0,8 (óxido de aluminio; diclorometano/etanol = 95:5)

C₁₈H₂₀N₂O₃ (312,36)

Espectro de masas:(M+H)⁺ = 313

(d) 8-amino-3-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ol

5 0,50 g (1,60 mmol) de 7-benciloxi-3-metil-8-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina se disuelven en 20 ml de metanol y se mezclan con 100 mg de Pd al 10%/C. Se hidrogena en un equipo Parr a la temperatura ambiente y a una presión de hidrógeno de 3 bar durante 2 h. A continuación, el catalizador se separa por filtración y el filtrado se concentra i. vac.

10 Rendimiento: 0,26 g (84%)

Valor R_f: 0,1 (óxido de aluminio; diclorometano/etanol = 95:5)

C₁₁H₁₆N₂O (192,26)

Espectro de masas:(M+H)⁺ = 193

(e) N-[1-(8-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-

15 ilcarbamoil)-1-metil-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

Preparada análogamente al Ejemplo 1(f), a partir de 8-amino-3-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina y ácido 2-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-2-metil-propiónico con HATU y NMM en DMF a la temperatura ambiente. A continuación, se concentra i. vac. y se purifica por cromatografía sobre material RP (Zorbax StableBond C18; 8 µm; agente eluyente: agua con ácido fórmico al 1,5%/acetonitrilo = 95:5 => 5:95).

20 Rendimiento: 0,30 g (49%)

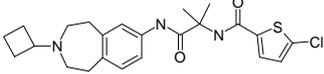
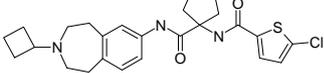
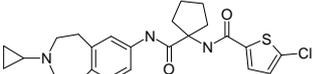
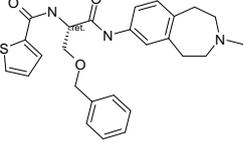
Valor R_f: 0,40 (óxido de aluminio; diclorometano/etanol = 95:5)

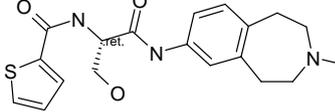
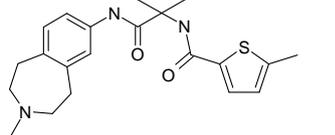
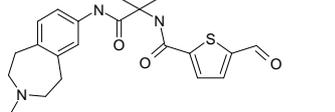
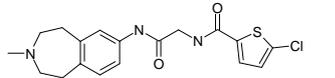
C₂₀H₂₄ClN₃O₃S (421,95)

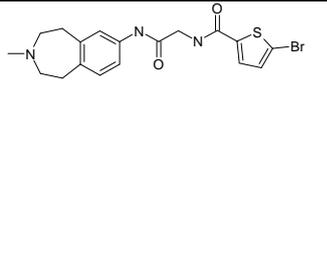
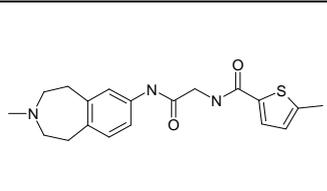
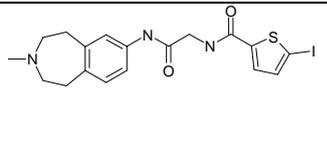
25 Espectro de masas:(M+H)⁺ = 422/4 (isótopo de cloro)

En analogía a las vías de síntesis descritas en los Ejemplos anteriores se pueden preparar los siguientes compuestos a partir de derivados de aminoácidos eventualmente protegidos, derivados de benzazepina y derivados de ácido tiofencarboxílico:

Nº.	Fórmula estructural	Rendimiento (última etapa)	Pico(s) de masas	de	Valor de R _f o R _t
	Nombre				

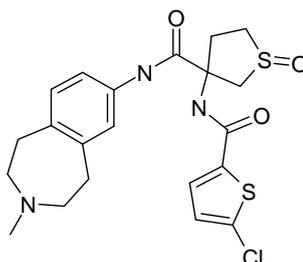
Nº.	Fórmula estructural	Rendimiento (última etapa)	Pico(s) de masas	Valor de R _t o R _t
Nombre				
41		32%	(M+H) ⁺ = 446/448 (isótopo de cloro)	Rt = 2,50 min HPLC- Método 3a
<i>N</i> -[1-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-il)carbamoil]-1-metil-etil-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico				
42		46%	(M+H) ⁺ = 472/474 (isótopo de cloro)	Rt = 2,66 min HPLC- Método 3a
Amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]- <i>N</i> -(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-il)-ciclopentan-1-carboxílico				
43		49%	(M-H) ⁺ = 458/460 (isótopo de cloro)	Rt = 4,41 min HPLC- Método 3a
Amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]- <i>N</i> -(3-ciclopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-il)-ciclopentan-1-carboxílico				
44		70%	(M+H) ⁺ = 464	0,31 (RP-8; metanol/solución de NaCl al 5% = 6:4)
<i>N</i> -[2-benciloxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-il)carbamoil]-etil-amida de ácido (S)-tiofen-2-carboxílico				

Nº.	Fórmula estructural	Rendimiento (última etapa)	Pico(s) de masas	Valor de R _f o R _t
Nombre				
45		11%	(M+H) ⁺ = 374	0,60 (RP-8; metanol/solución de NaCl al 5% = 6:4)
N-[2-hidroxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (S)-tiofen-2-carboxílico				
46		54%	(M-H) ⁻ = 386	0,63 (óxido de aluminio; diclorometano/etanol = 95:5)
N-[1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-metil-tiofen-2-carboxílico				
47		42%	(M+H) ⁺ = 400	0,66 (óxido de aluminio; diclorometano/etanol = 95:5)
N-[1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-formil-tiofen-2-carboxílico				
48		38%	(M+H) ⁺ = 378/380	0,86 min (HPLC-MS Método 5)

Nº.	Fórmula estructural	Rendimiento (última etapa)	Pico(s) de masas	Valor de R _f o R _t
Nombre				
<i>N</i> -[(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-metil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico				
49		29%	(M+H) ⁺ = 422/424 (isótopo de bromo)	0,88 min (HPLC-MS Método 5)
<i>N</i> -[(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-metil]-amida de ácido 5-bromo-tiofen-2-carboxílico				
50		34%	(M-H) ⁻ = 358	0,82 min (HPLC-MS Método 5)
<i>N</i> -[(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-metil]-amida de ácido 5-metil-tiofen-2-carboxílico				
51		29%	(M+H) ⁺ = 470	0,89 min (HPLC-MS Método 5)
<i>N</i> -[(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-metil]-amida de ácido 5-yodo-tiofen-2-carboxílico				

Ejemplo 52

Amida de ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-1-oxo-tetrahidro-tiofen-3-carboxílico



90 mg (0,16 mmol) de amida de ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-
 carbonilamino]-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-tetrahi-
 drotiofen-3-carboxílico (Ej. 20) se disuelven en 3,4 ml de diclorometano y 0,34
 ml de ácido acético glacial y se añaden, a -5 °C, 39,3 mg (0,16 mmol) de ácido
 5 3-cloroperoxibenzoico. A continuación, se agita durante 1 h a 0 °C, luego se
 calienta hasta la temperatura ambiente y se continúa agitando durante 3 h. La
 reacción se lava con solución de hidrógeno-carbonato de sodio al 5% y la fase
 orgánica se seca con sulfato de sodio y se concentra. El producto bruto se
 purifica con material RP (Zorbax StableBond C18; 3,5 µm; 4,6x75 mm agente
 10 eluyente: agua/acetonitrilo/ácido fórmico = 95:5:0,1 =>10:90:0,1).

Rendimiento: 14,6 mg (18 %)

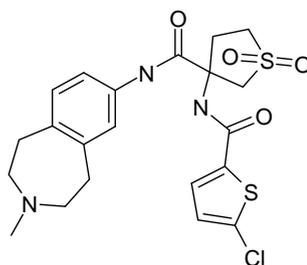
Valor R_f : 0,25 (gel de sílice; diclorometano/etanol/amoniaco = 8:2:0,2).

$C_{21}H_{24}ClN_3O_3S_2$ (466,02)

Espectro de masas:($M+H$)⁺ = 466/468 (isótopo de cloro)

15 Ejemplo 53

Amida de ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3-metil-2,3,4,5-
 tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-1,1-dioxo-tetrahidro-tiofen-3-carboxílico



20 se aisló como producto secundario en la preparación del Ejemplo 52.

Rendimiento: 1,8 mg (2 %)

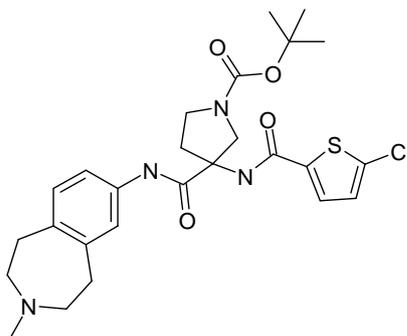
Valor R_f : 0,11 (gel de sílice; diclorometano/etanol/amoniaco = 8:2:0,2).

$C_{21}H_{24}ClN_3O_4S_2$ (482,02)

Espectro de masas:($M+H$)⁺ = 482/484 (isótopo de cloro)

25 Ejemplo 54

Amida de ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3-metil-2,3,4,5-
 tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-pirrolidin-1-terc.-butoxicarbonil-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó análogamente a la secuencia de síntesis del Ejemplo 1e/1f a partir de ácido 3-amino-pirrolidin-1-terc.-
 5 butoxicarbonil-3-carboxílico, cloruro de ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico y 3-
 metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilamina.

Rendimiento: 15,5 mg

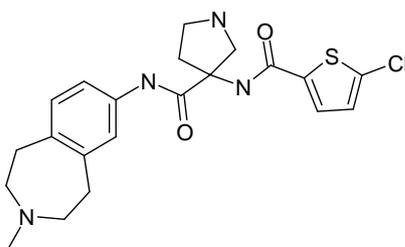
Valor R_f : 0,34 (RP-8; metanol/solución de NaCl al 5% = 6 : 4)

$C_{26}H_{33}ClN_4O_4S$ (533,09)

10 Espectro de masas:($M+H$)⁺ = 533/535 (isótopo de cloro)

Ejemplo 55

Amida de ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-pirrolidin-3-carboxílico



15 10 mg (0,02 mmol) de amida de ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-
 carbonilamino]-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-pirrolidin-
 1-terc.-butoxicarbonil-3-carboxílico se disuelven en 0,25 ml de THF y, a la
 temperatura ambiente, se añaden 0,3 ml de ácido clorhídrico 6 molar y se
 continúa agitando durante 1 h. A continuación, se concentra i. vac.

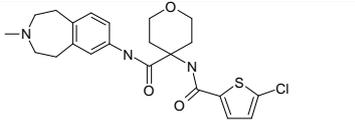
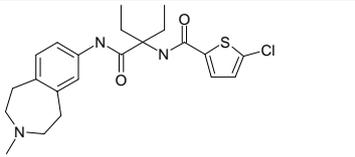
20 Rendimiento: 10 mg (80 %)

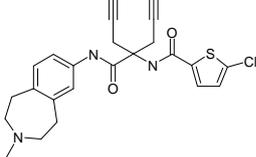
Valor R_f : 0,44 (RP-8; metanol/solución de NaCl al 5% = 6 : 4)

$C_{21}H_{25}ClN_4O_2S$ (432,98)

Espectro de masas: $(M+H)^+$ = 433/435 (isótopo de cloro)

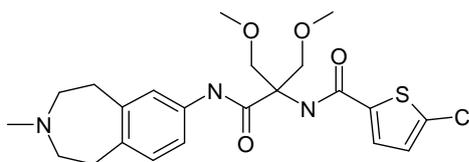
En analogía a las vías de síntesis descritas en los Ejemplos anteriores o a las vías de síntesis de la bibliografía se pueden preparar los siguientes compuestos a partir de derivados de aminoácidos, derivados de benzazepina y derivados de ácido tiofencarboxílico:

Nº.	Fórmula estructural	Rendimiento última etapa	Pico(s) de masas	Valor de R_f o R_t
Nombre				
56		68%	$(M+H)^+$ = 448/450 (isótopo de cloro)	2,7 min (HPLC-MS Método 4)
Amida de ácido 4-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-tetrahidro-piran-4-carboxílico				
57		25%	$(M+H)^+$ = 434/436 (isótopo de cloro)	0,31 (RP-8; metanol/ solución de NaCl al 5% = 6:4)
N-[1-etil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)carbamoil]-propil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico				

Nº.	Fórmula estructural	Rendimiento última etapa	Pico(s) de masas	Valor de R _f o R _t
Nombre				
59		45%	(M+H) ⁺ = 454/456 (isótopo de cloro)	0,3 (gel de sílice; dicloro- metano/ etanol/ ácido acético glacial = 90:10:1)
N-[1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-1-(prop-2-inil)-but-3-inil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico				

Ejemplo 58

N-[2-metoxi-1-metoximetil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico



5

(a) (1-hidroximetil-2-metoxi-1-metoximetil-etil)-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

1,14 g (6,16 mmol) de 2-amino-3-metoxi-2-metoximetil-propan-1-ol se suspenden en 9 ml de THF, se enfrían en un baño de hielo y se mezclan con
 10 2,56 ml (18,4 mmol) de TEA. 1,12 g (6,19 mmol) de cloruro de ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico se disuelven en 6 ml de THF y se añaden gota a gota. Al cabo de 1,5 h, se filtra y el filtrado se concentra i. vac. A continuación, se purifica por cromatografía sobre material RP (Microsorb C18 Varian; agente

eluyente: agua/acetonitrilo/ácido trifluoroacético = 90:10:0,1 =>0:100:0,1).

Rendimiento: 0,20 g (8%)

Valor de R_t : 4,25 min (HPLC-MS, método 3)

$C_{11}H_{16}ClNO_4S$ (293,77)

5 Espectro de masas:(M+H)⁺ = 294/296 (isótopo de cloro)

(b) Ácido 2-[(5-cloro-tiofen-2-carbonil)-amino]-3-metoxi-2-metoximetil-propiónico

0,20 g (0,49 mmol) (1-hidroximetil-2-metoxi-1-metoximetil-etil)-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico se disuelven a la temperatura ambiente en 3 ml de agua / 3 ml de acetonitrilo y se mezclan con 0,08 g (0,51 mmol) de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi-radical (TEMPO) y 0,13 g (1,55 mmol) de hidrógeno-carbonato de sodio. A continuación, se añaden gota a gota 1,5 ml (3,14 mmol) de hipoclorito de sodio al 13% y se agita durante 2 h. La mezcla de reacción se concentra i. vac. y se purifica por cromatografía sobre material RP (Microsorb C18 Varian; agente eluyente: agua/acetonitrilo/ácido trifluoroacético = 90:10:0,1 =>0:100:0,1).

Rendimiento: 0,10 g (66%)

Valor de R_t : 4,16 min (HPLC-MS, método 3)

$C_{11}H_{14}ClNO_5S$ (307,75)

20 Espectro de masas:(M+H)⁺ = 306/308 (isótopo de cloro)

(c) N-[2-metoxi-1-metoximetil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

0,05 g (0,16 mmol) de ácido 2-[(5-cloro-tiofen-2-carbonil)-amino]-3-metoxi-2-metoximetil-propiónico se disuelven en 1,5 ml de THF y, a la temperatura ambiente, se añaden 0,04 g (0,16 mmol) de 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (EEDQ). Después de 30 min se añaden 0,029 g (0,16 mmol) de 3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina y se continúa agitando durante 12 h a 40 °C. A continuación, se concentra i. vac. y se purifica por cromatografía sobre material RP (Microsorb C18 Varian; eluyente: agua/acetonitrilo/ácido trifluoroacético = 90:10:0,1 =>0:100:0,1).

Rendimiento: 13,9 mg (15 %)

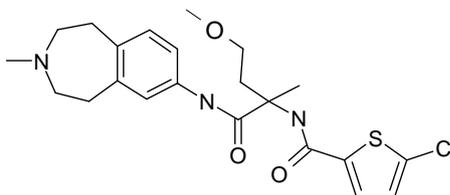
Valor de R_t : 4,09 min (HPLC-MS, método 3)

$C_{22}H_{28}ClN_3O_4S$ (466,00)

Espectro de masas:(M+H)⁺ = 466/468 (isótopo de cloro)

Ejemplo 60

N-[3-metoxi-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilarbamoil)-propil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico



5 (a) Éster etílico de ácido 2-benzhidrilidenamino-4-metoxi-butanoico

15,0 g (56 mmol) de éster N-(difenilmetilenglicinetílico se enfrían en 150 ml de THF hasta -78°C, se mezclan con 60 ml de solución de NaHMDS 1M y se agitan durante 1 h. Luego se mezclan 11 ml (117 mmol) de 1-bromo-2-metoxietano y se calientan lentamente hasta 5°C. Después de filtración, se purifica mediante cromatografía durante varias veces (gel de sílice, éter de petróleo:acetato de etilo 9:1).

Rendimiento: 8,1 g

(b) Éster etílico de ácido 2-benzhidrilidenamino-4-metoxi-2-metilbutanoico

15 Análogamente al Ejemplo 60 (a) ácido 2-benzhidrilidenamino-4-metoxi-butanoico se hace reaccionar con yoduro de metilo para dar el compuesto del título.

C₂₁H₂₅NO₃ (339,43)

Espectro de masas:(M+H)⁺ = 340

20 (c) N-(1-etoxicarbonil-3-metoxi-1-metil-propil)-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

0,57 g de éster etílico de ácido 2-benzhidrilidenamino-4-metoxi-2-metilbutanoico en 2,5 ml de THF se mezclan con 0,7 ml de HCl 4M y se agitan durante 2 h a la temperatura ambiente. A continuación, se mezcla con acetato de etilo y HCl 1 M. La fase acuosa se extrae tres veces con acetato de etilo y, a continuación, se liofiliza. El producto bruto se hace reaccionar con cloruro de ácido 5-clorotiofenocarbínico análogamente al Ejemplo 1(e) para dar el compuesto del título.

C₂₁H₂₅NO₃ (339,43)

Espectro de masas:(M+H)⁺ = 340

(d) *N*-[3-metoxi-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

A una mezcla a base de 130 mg (0,738 mmol) de 3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilamina en diclorometano se añaden 0,60 ml de una solución 2M a base de trimetilaluminio en tolueno y se agita durante 15 min. A continuación, la mezcla se añade a 233 mg (0,729 mmol) de *N*-(1-etoxicarbonil-3-metoxi-1-metil-propil)-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico y se agita durante 3 días. A continuación, se vierte sobre agua helada/NaOH 2 N, se extrae varias veces con acetato de etilo y se seca con sulfato de sodio. El producto bruto se purifica por cromatografía.

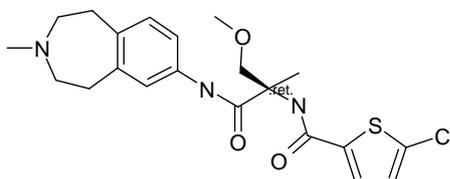
Valor de R_f: 2,53 min (HPLC-MS, método 2)

C₂₂H₂₈ClN₃O₃S (450)

Espectro de masas:(M+H)⁺ = 450/452 (isótopo de cloro)

15 Ejemplo 61

N-[2-metoxi-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (*R*)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico



20 Una mezcla a base de 1,5 g (6,8 mmol) de *N*-terc.-butoxicarbonil- α -metilserina en 100 ml de acetonitrilo se combina, con intensa agitación, en el espacio de 5 h a intervalos de horas, en cada caso con un quinto de 7,8 g (34 mmol) de óxido de plata y 4,3 ml (68 mmol) de yodometano y se continúa agitando durante 4 días. A continuación, se filtra y el producto bruto se hace

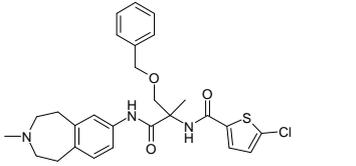
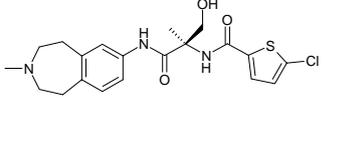
25 reaccionar con 3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilamina y cloruro de ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico, en analogía a las condiciones de reacción descritas en los Ejemplos 1f, 55 y 58a, para dar el compuesto del título.

Valor R_f: 0,63 (óxido de aluminio; diclorometano/etanol = 95:5)

C₂₁H₂₆ClN₃O₃S (435,97)

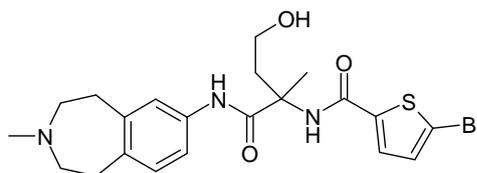
30 Espectro de masas:(M+H)⁺ = 436/438 (isótopo de cloro)

En analogía a las vías de síntesis descritas en los Ejemplos anteriores se pueden preparar los siguientes compuestos a partir de derivados de aminoácidos, derivados de benzazepina y derivados de ácido tiofencarboxílico:

Nº.	Fórmula estructural	Rendimiento última etapa	Pico(s) de masas	Valor de R _f o R _t
Nombre				
62		57%	(M+H) ⁺ = 512/514 (isótopo de cloro)	Rt: 2,8 min HPLC-Método 3a
N-[2-benciloxi-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoyl)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico				
63		4%	(M+H) ⁺ = 422/424 (isótopo de cloro)	2,25 min (HPLC; Método 2)
N-[2-hidroxi-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoyl)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico				

5 Ejemplo 64

N-[3-hidroxi-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoyl)-propil]-amida de ácido 5-bromo-tiofen-2-carboxílico



(a) Éster metílico de ácido 2-[(5-bromo-tiofen-2-carbonil)-amino]-propiónico

5,18 g (25,30 mmol) de ácido 5-bromotiofen-2-carboxílico se agitan en 20 ml de cloruro de tionilo durante 1 h a 60 °C y, a continuación, se concentra i. vac. 3,52 g (25,26 mmol) DL-OMe-Ala-HCl se disponen en 100 ml de diclorometano con 20 ml (142,25 mmol) de TEA, y luego se añade gota a gota, a 0 °C, el cloruro de ácido en 20 ml de diclorometano. A la temperatura ambiente se agita durante 16 h y se concentra i. vac. A continuación, se mezcla con solución de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrae 3 veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lava 1 vez con ácido clorhídrico 1 molar y 1 vez con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se seca con sulfato de sodio. A continuación, se concentra i. vac. y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (agente eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo 1:3=>1:2). Rendimiento: 6,0 g (82%)

Valor R_f: 0,17 (gel de sílice; acetato de etilo/éter de petróleo = 30:70)

15 C₉H₁₀BrNO₃S (292,15)

Espectro de masas:(M+H)⁺ = 290/292 (isótopo de bromo)

(b) N-(3-metil-2-oxo-tetrahydro-furan-3-il)-amida de ácido 5-bromo-tiofen-2-carboxílico (preparada análogamente a J. Org. Chem., 1993, 58, 6966)

1,90 ml (22,62 mmol) de diisopropilamina y 5,00 ml (33,34 mmol) de N,N,N,N-tetrametil-etilendiamina (TMEDA) se disponen a 0 °C en 110 ml de THF y se mezclan lentamente con 14,2 ml (22,62 mmol) de n-butil-litio 1,6 M en n-hexano. A continuación, se continúa agitando durante 20 min y se enfría hasta -78 °C, luego se añaden lentamente gota a gota 2,12 g (7,26 mmol) de éster metílico de ácido 2-[(5-bromo-tiofen-2-carbonil)-amino]-propiónico en 50 ml de THF y se continúa agitando durante 1 h.

En un matraz de dos bocas se condensan 4,0 ml (80,91 mmol) de óxido de etileno a -78 °C y éste se añade luego a la mezcla de reacción. Se agita durante 20 h a la temperatura ambiente. A continuación, se introduce nitrógeno a través del recipiente de reacción con el fin de expulsar óxido de etileno en exceso y luego la mezcla de reacción se combina con solución acuosa de cloruro de amonio y se concentra i. vac. El residuo se mezcla con ácido clorhídrico 1 M y THF y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio y se purifica por cromatografía sobre material RP (agente eluyente: agua/acetonitrilo 90 :10=> 0:100).

Rendimiento: 0,20 g (9%)

Valor R_f : 0,52 (gel de sílice; acetato de etilo/éter de petróleo = 30:10)

$C_{10}H_{10}BrNO_3S$ (304,16)

Espectro de masas:(M+H)⁺ = 304/306 (isótopo de bromo)

- 5 (c) N-[3-hidroxi-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido 5-bromo-tiofen-2-carboxílico

0,16 g (0,66 mmol) de 3-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina se suspenden a la temperatura ambiente en 3 ml de diclorometano, se mezclan gota a gota con 1,30 ml (2,60 mmol) de solución de trimetilaluminio 2 M en tolueno y se agita durante 30 min. A la mezcla de reacción se añaden gota a gota 0,20 g (0,66 mmol) de (3-metil-2-oxo-tetrahydro-furan-3-il)-amida de ácido 5-bromo-tiofen-2-carboxílico en 6 ml de THF. Y se agita durante 20 h a la temperatura ambiente. A continuación, la reacción se vierte sobre 60 ml de lejía de sosa 2 M y se extrae 3 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan con sulfato de sodio y se purifican sobre material RP (Microsorb C18 Varian agente eluyente: agua/acetonitrilo 90 :10=> 0:100).

15 Rendimiento: 0,14 g (38%)

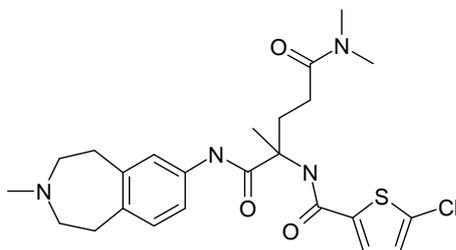
Valor de R_f : 2.22 min (HPLC-MS; Método 3a)

$C_{21}H_{26}BrN_3O_3S$ (480,43)

20 Espectro de masas:(M+H)⁺ = 480/482 (isótopo de bromo)

Ejemplo 65

N-[1-metil-3-dimetilaminocarbonil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico



25 0,20 g (0,77 mmol) de ácido N-BOC- α -metil-D,L-glutámico se mezclan en 5 ml de THF, bajo agitación y a la temperatura ambiente, con 0,24 g (0,77 mmol) de TBTU y 0,10 ml (0,77 mmol) de TEA y se agita durante 5 min. A continuación, se añaden 0,38 ml (0,77 mmol) de dimetilamina 2M en THF y la

mezcla se agita durante 15 h a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra i. vac. y se hace reaccionar análogamente a los Ejemplos anteriores para dar el compuesto del título.

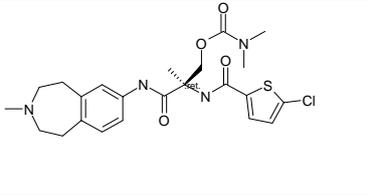
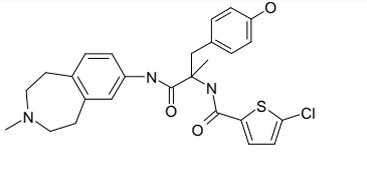
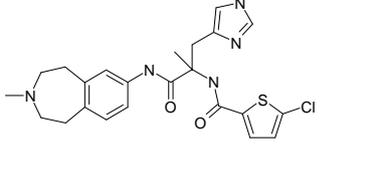
Valor R_f: 0,3 (gel de sílice; diclorometano/etanol/amoniaco 80:20:2).

5 C₂₄H₃₁ClN₄O₃S (491,05)

Espectro de masas:(M+H)⁺ = 491/493 (isótopo de cloro)

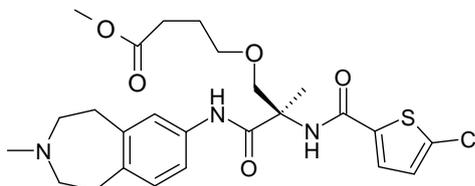
En analogía a las vías de síntesis descritas en los Ejemplos se pueden preparar los siguientes compuestos a partir de derivados de aminoácidos, derivados de benzazepina y derivados de ácido tiofencarboxílico:

10

<p>66</p> 	<p>(M+H)⁺ = 493/495 (isótopo de cloro)</p>	<p>Rt: 2,5 min HPLC- Método 2a</p>
<p><i>N</i>-[2-dimetilaminocarboniloxi-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico</p>		
<p>67</p> 	<p>(M+H)⁺ = 498/500 (isótopo de cloro)</p>	<p>Rf: 0,48; gel de sílice; CH₂Cl₂/etanol/NH₃ = 80:20:2</p>
<p><i>N</i>-[2-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico</p>		
<p>68</p> 	<p>(M+H)⁺ = 472/474 (isótopo de cloro)</p>	<p>Rf: 0,5; gel de sílice; CH₂Cl₂/etanol = 80:20</p>
<p><i>N</i>-[2-(1<i>H</i>-imidazol-4-il)-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico</p>		

Ejemplo 69

N-[2-(3-metoxicarbonil-propiloxi)-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico



5

(a) Éster terc.-butílico de ácido (R)-*N*-[2-(3-metoxicarbonil-prop-2-eniloxi)-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-carbámico

Una mezcla de 120 mg (0,226 mmol) de éster terc.-butílico de ácido (R)-*N*-[2-(prop-2-eniloxi)-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)etil]-carbámico (preparado a partir de (R)-*O*-alil- α -metil-*N*-butoxicarbonilserina y 3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilamina) en cloruro de metileno se aclara durante 30 min con argón, se combina con 0,42 ml (4.66 mmol) de éster metílico de ácido acrílico y catalizador de Grubbs de 2^a generación y se calienta durante 4 h hasta ebullición. A continuación, se concentra y se purifica por cromatografía.

15

Valor de R_t : 2,53 min (HPLC-MS; Método 2)

(b) *N*-[2-(3-metoxicarbonil-propiloxi)-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico

20

Éster butílico de ácido (R)-*N*-[2-(3-metoxicarbonil-prop-2-eniloxi)-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-carbámico se hace reaccionar, a través de una secuencia de síntesis de 3 etapas, análogamente a los Ejemplos 1(c), 35 y 1(f) para dar el compuesto del título.

25 Valor de R_t : 1,79 min (Método 6)

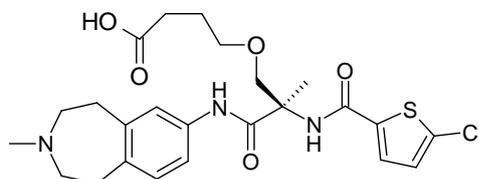
$C_{25}H_{32}ClN_3O_5S$ (522,06)

Espectro de masas: $(M+H)^+$ = 522/524 (isótopo de cloro)

Ejemplo 70

N-[2-(3-hidroxicarbonil-propiloxi)-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-

benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico



- 5 se prepara a partir del Ejemplo 69 por saponificación con hidróxido de litio análogamente al Ejemplo 8 (d).

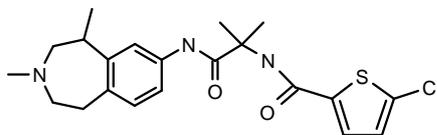
Valor de R_f : 2.4 min (HPLC-MS; Método 2)

$C_{24}H_{30}ClN_3O_5S$ (508,03)

Espectro de masas: $(M+H)^+$ = 508/510 (isótopo de cloro)

10 Ejemplo 71

N-[1-metil-(3,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico



- 15 (a) 3,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilamina y 3,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-8-ilamina

Partiendo de 1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepina, a través de la secuencia de síntesis reacción de Leuckart-Wallach análogamente al Ejemplo 1(b), nitración análogamente al Ejemplo 9(a) y reducción análogamente al Ejemplo 9(d), se puede preparar una mezcla de los dos compuestos del título, la cual se puede purificar por cromatografía (gel de sílice, cloruro de metileno/(etanol: amoniac 95:5) 99/1-> 8/2):

3,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilamina

Valor R_f : 0,70 (gel de sílice; cloruro de metileno/metanol/amoniaco 80/20/2)

- 25 $C_{12}H_{18}N_2$ (190,29)

Espectro de masas: $(M+H)^+$ = 191

3,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-8-ilamina

Valor R_f: 0,75 (gel de sílice; cloruro de metileno/metanol/amoniaco 80/20/2)

C₁₂H₁₃N₂ (190,29)

Espectro de masas:(M+H)⁺ = 191

- 5 (b) *N*-[1-metil-(3,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

se prepara por reacción de 3,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilamina análogamente al Ejemplo 1(f).

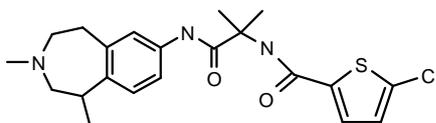
Valor R_f: 0,6 (gel de sílice; cloruro de metileno/metanol/amoniaco 80/20/2)

- 10 C₂₁H₂₆ClN₃O₂S (419,97)

Espectro de masas:(M+H)⁺ = 420/422 (isótopo de cloro)

Ejemplo 72

N-[1-metil-1-(3,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-8-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico



- 15 se prepara a partir de 3,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-8-ilamina (véase el Ejemplo 71a) análogamente al Ejemplo 1(f).

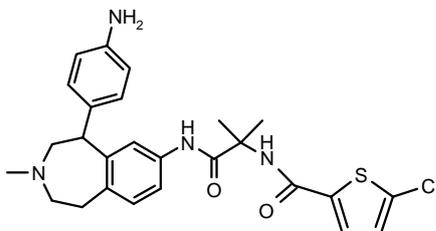
Valor R_f: 0,8 (gel de sílice; cloruro de metileno/metanol/amoniaco 80/20/2)

C₂₁H₂₆ClN₃O₂S (419,97)

Espectro de masas:(M+H)⁺ = 420/422 (isótopo de cloro)

- 20 Ejemplo 73

N-{1-metil-1-[3-metil-5-(4-aminofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil]-etil}-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico



- 25 (a) 3-metil-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepina

1,00 g (4,48 mmol) de 1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepina se recoge en 1,7 ml de ácido fórmico y se mezcla con 1,22 ml de solución de formalina al 37% y, a continuación, se calienta durante 2 h hasta 70°C. La mezcla de reacción se concentra, se basifica con NaOH 10 M y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secan con sulfato de sodio y, a continuación, se filtran y concentran por evaporación.

Valor R_f : 0,35 (gel de sílice; cloruro de metileno/metanol/amoniaco 95/5/0,5)

$C_{17}H_{19}N$ (237,34)

Espectro de masas:($M+H$)⁺ = 238

10 (b) 3-metil-5-(4-nitrofenil)-7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepina

3-metil-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepina se nitra análogamente al Ejemplo 9(a) y se purifica por cromatografía (gel de sílice: éter de petróleo/acetato de etilo 1/1 -> 1/100)

Valor R_f : 0,2 (gel de sílice; acetato de etilo)

15 $C_{17}H_{17}N_3O_4$ (327,33)

Espectro de masas:($M+H$)⁺ = 328

(c) *N*-{1-metil-1-[3-metil-5-(4-aminofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil]-etil}-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

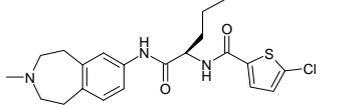
se prepara por hidrogenación de 3-metil-5-(4-nitrofenil)-7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepina análogamente al Ejemplo 1(c) y subsiguiente reacción con ácido 2-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-2-metil-propiónico análogamente al Ejemplo 1(f).

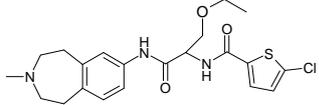
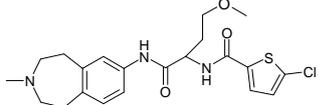
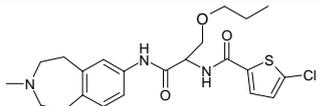
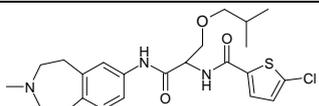
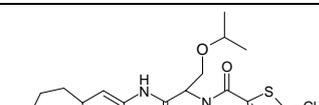
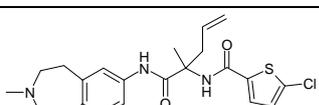
Valor R_f : 0,6 (óxido de aluminio; cloruro de metileno/etanol 95:5)

$C_{26}H_{29}ClN_4O_2S$ (497,05)

25 Espectro de masas:($M+H$)⁺ = 497/499 (isótopo de cloro)

En analogía a las vías de síntesis descritas en los Ejemplos o a las vías de síntesis de la bibliografía se pueden preparar los siguientes compuestos a partir de derivados de aminoácidos, derivados de benzazepina y derivados de ácido tiofencarboxílico:

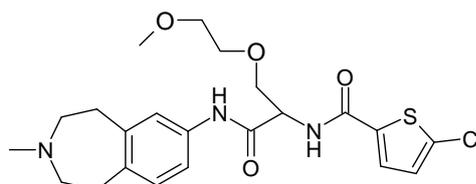
74		$(M+H)^+ =$ 420/422 (isótopo de cloro)	R_t : 2,63 min HPLC- Método 2
----	---	---	---------------------------------------

	<i>N</i> -[1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-butil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
75		(M+H) ⁺ = 436/438 (isótopo de cloro)	Rt: 2,56 min HPLC- Método 2
	<i>N</i> -[2-etoxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
76		(M+H) ⁺ = 436/438 (isótopo de cloro)	Rt: 0,92 min HPLC- Método 5
	<i>N</i> -[3-metoxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
77		(M+H) ⁺ = 450/452 (isótopo de cloro)	Rt: 2,63 min HPLC- Método 2
	<i>N</i> -[2-propiloxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
78		(M+H) ⁺ = 464/466 (isótopo de cloro)	Rt: 4,62 min HPLC- Método 3
	<i>N</i> -[2-isobutiloxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
79		(M+H) ⁺ = 450/452 (isótopo de cloro)	Rt: 4,32 min HPLC- Método 3
	<i>N</i> -[2-isopropiloxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
80		(M+H) ⁺ = 432/434 (isótopo de cloro)	Rt: 4,30 min HPLC- Método 3

	<i>N</i> -[1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-but-3-enil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
81		(M+H) ⁺ = 512/514 (isótopo de cloro)	Rf: 0,25; gel de sílice; CH ₂ Cl ₂ /etano l/amoniaco = 90:10:1
	<i>N</i> -[3-benciloxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
82		(M+H) ⁺ = 512/514 (isótopo de cloro)	Rt: 4,82 min HPLC- Método 3
	<i>N</i> -[3-fenetiloxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		

Ejemplo 83

N-[2-(2-metoxietiloxi)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico



- 5 (a) Éster metílico de ácido *N*-(5-clorotiofen-2-il)carbonil-aziridin-2-carboxílico

Una mezcla a base de 4,40 g (43,5 mmol) de éster metílico de ácido aziridin-2-carboxílico y 13,5 ml (97,3 mmol) de trietilamina en 30 ml de cloruro de metileno se combina, bajo enfriamiento con hielo, con 8,80 g (48,6 mmol) de cloruro de ácido 5-clorotiofencarboxílico en 30 ml de cloruro de metileno y, a
 10 continuación, después de retirar el baño de enfriamiento, se agita durante 3 h a la temperatura ambiente. A continuación, se diluye con agua, se extrae con cloruro de metileno, se seca con sulfato de sodio, se concentra y se purifica por cromatografía (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo 80/15 -> 80/20)

para dar el compuesto del título ligeramente impurificado.

Valor R_f : 0,42 (gel de sílice; cloruro de metileno/metanol 80:20)

$C_9H_8ClNO_3S$ (245,68)

Espectro de masas:(M+H)⁺ = 246/248 (isótopo de cloro)

- 5 (b) Éster metílico de ácido 2-(5-clorotiofen-2-il)carbonilamino-3-(2-metoxietiloxi)propiónico

Una mezcla a base de 0,30 g (aprox. 1 mmol) de éster metílico de ácido N-(5-clorotiofen-2-il)carbonil-aziridin-2-carboxílico y 0,29 ml (3,7 mmol) de 2-metoxietanol en 4 ml de cloruro de metileno se combina lentamente con 0,16 ml de trifluoruro-eterato de boro y se agita durante 3 h. La mezcla de reacción se concentra y se purifica por cromatografía (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo 80/20 -> 40/60).

Valor R_f : 0,05 (gel de sílice; cloruro de metileno/metanol 80:20)

$C_{12}H_{16}ClNO_5S$ (321,78)

- 15 Espectro de masas:(M+H)⁺ = 322/324 (isótopo de cloro)

- (c) N-[2-(2-metoxietiloxi)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoi)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

El compuesto del título se prepara a partir de éster metílico de ácido 2-(5-clorotiofen-2-il)carbonilamino-3-(2-metoxietiloxi)propiónico mediante saponificación con hidróxido de litio y subsiguiente reacción con 3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina con EEDQ análogamente al Ejemplo 58(c).

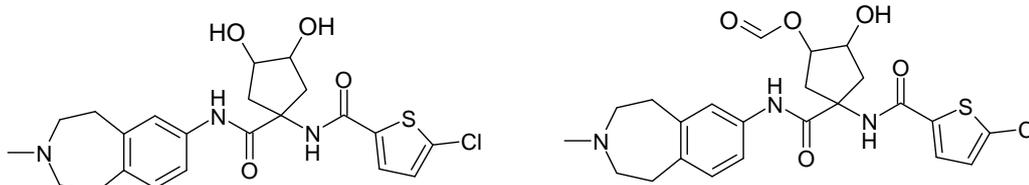
Valor de R_t : 3,98 min (Método 3)

$C_{22}H_{28}ClN_3O_4S$ (465,99)

- 25 Espectro de masas:(M+H)⁺ = 466/468 (isótopo de cloro)

Ejemplos 84 y 85

Amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-3,4-dihidroxi-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-ciclopentan-1-carboxílico (84) y amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-3-formiloxi-4-hidroxi-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-ciclopentan-1-carboxílico (85)



Una mezcla a base de 0,10 g (0,348 mmol) de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-3,4-epoxi-ciclopentan-1-carboxílico, 0,113 g (0,352 mmol) de TBTU y 0,116 ml (1,055 mmol) de NMM en 1,5 ml de DMF se agita durante 30 min y luego se mezcla con 62 mg (0,352 mmol) de 3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-
 5 1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilamina y se agita durante una noche. Se mezcla con agua, se extrae con acetato de etilo, se concentra y el residuo se recoge en DMF y ácido trifluoroacético y se purifica por cromatografía mediante HPLC.

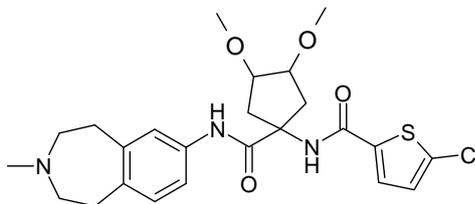
Ejemplo 84

Valor de R_t : 3,53 min (Método 3)10 $C_{22}H_{26}ClN_3O_4S$ (463,98)Espectro de masas:($M+H$)⁺ = 464/466 (isótopo de cloro)

Ejemplo 85

Valor de R_t : 3,72 min (Método 3) $C_{23}H_{26}ClN_3O_5S$ (491,99)15 Espectro de masas:($M+H$)⁺ = 492/494 (isótopo de cloro)Ejemplo 86

Amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-3,4-dimetoxi-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-ciclopentan-1-carboxílico



20

(a) Éster metílico de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-3,4-epoxi-ciclopentan-1-carboxílico

Una mezcla a base de 0,85 g (2,9 mmol) de éster metílico de ácido 1-[(5-
 25 cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-ciclopent-3-en-1-carboxílico y 20 ml de cloruro de metileno se combina a 0°C con 0,92 g de ácido meta-cloroperbenzoico al 70% y se agita durante 3 h a la temperatura ambiente. La mezcla se lava con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se concentra.

 $C_{12}H_{12}ClNO_4S$ (301,75)30 Espectro de masas:($M+H$)⁺ = 302/304 (isótopo de cloro)

(b) Éster metílico de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-3,4-dihidroxi-ciclopentan-1-carboxílico

Una mezcla a base de 0,76 g (1,84 mmol) de éster metílico de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-3,4-epoxi-ciclopentan-1-carboxílico, 3,0 ml de ácido acético y 0,38 g de hidrógeno-sulfato de potasio se agitan durante 4 h a 40°C. A continuación, se concentra, se disuelve en DMF, se acidifica con ácido trifluoroacético y se purifica mediante HPLC preparativa.

$C_{12}H_{14}ClNO_5S$ (319,76)

Espectro de masas:(M+H)⁺ = 320/322 (isótopo de cloro)

(c) Amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-3,4-dimetoxi-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-ciclopentan-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de éster metílico de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-3,4-dihidroxi-ciclopentan-1-carboxílico mediante metilación análogamente al Ejemplo 61 y subsiguiente saponificación con LiOH y reacción con 3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilamina.

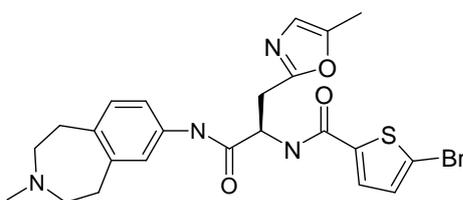
Valor de R_t : 4.09 min (HPLC-MS; Método 3)

$C_{24}H_{30}ClN_3O_4S$ (492,04)

Espectro de masas:(M+H)⁺ = 492/494 (isótopo de cloro)

20 Ejemplo 87

N-[2-(5-metil-oxazol-2-il)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-bromo-tiofen-2-carboxílico



Una mezcla a base de 0,70 g (2,5 mmol) de éster metílico de ácido (R)-2-terc.-butoxicarbonilamino-3-propargilaminocarbonil-propiónico, 10 mg de trocloruro de oro y 9,0 ml de acetonitrilo se agita durante 16 h a 50°C. A continuación, se filtra, se concentra y se purifica por HPLC. El producto bruto se hace reaccionar, análogamente al Ejemplo 64(c), con metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilamina y subsiguiente separación con BOC y

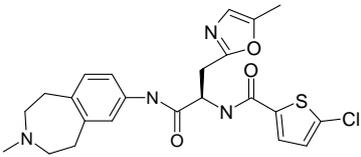
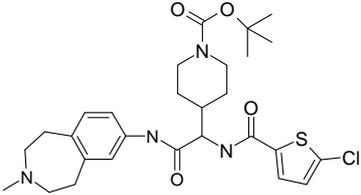
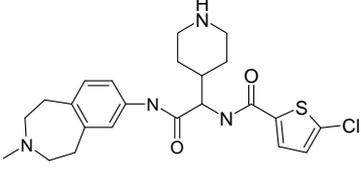
reacción con ácido 5-bromotiofencarboxílico análogamente al Ejemplo 1(f) para dar el compuesto del título.

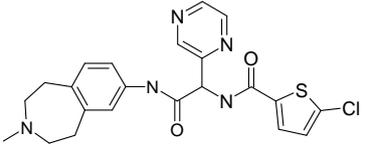
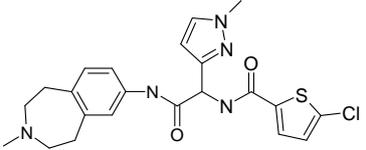
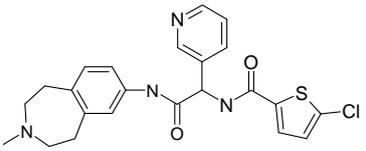
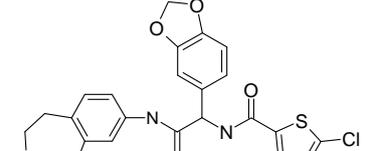
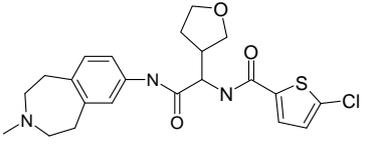
Valor de R_t : 2,52 min (HPLC-MS; Método 2)

$C_{23}H_{25}BrN_4O_3S$ (517,45)

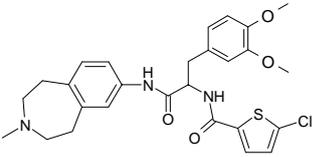
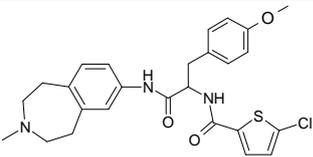
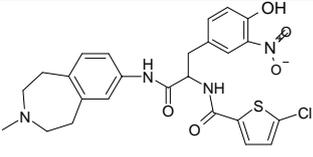
- 5 Espectro de masas: $(M+H)^+$ = 517/519 (isótopo de bromo)

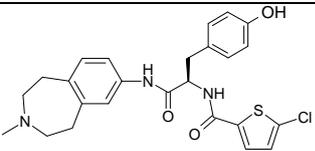
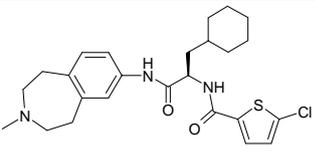
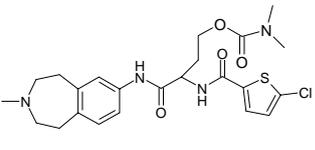
En analogía a las vías de síntesis descritas en los Ejemplos o a las vías de síntesis de la bibliografía se pueden preparar los siguientes compuestos a partir de derivados de aminoácidos, derivados de benzazepina y derivados de ácido tiofencarboxílico:

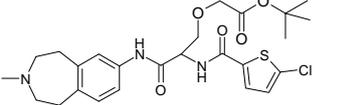
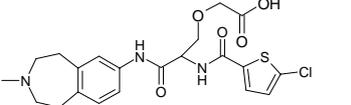
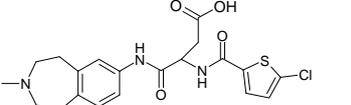
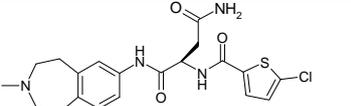
88		$(M+H)^+$ = 473/475 (isótopo de cloro)	R_t : 2,48 min HPLC- Método 2
<i>N</i> -[2-(5-metil-oxazol-2-il)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico			
89		$(M+H)^+$ = 561/563 (isótopo de cloro)	R_f : 0,37; gel de sílice; CH ₂ Cl ₂ /etanol /amoniaco = 90:10:1
<i>N</i> -[C-(1-terc.-butoxicarbonilpiperidin-4-il)-C-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-metil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico			
90		$(M+H)^+$ = 461/463 (isótopo de cloro)	R_f : 0,42; RP8; MeOH/sol. de NaCl al 5% = 6:4
<i>N</i> -[C-(piperidin-4-il)-C-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-metil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico			

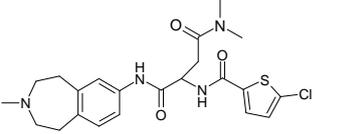
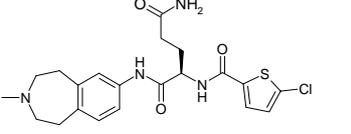
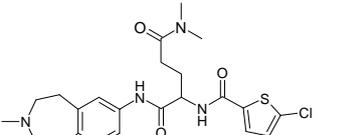
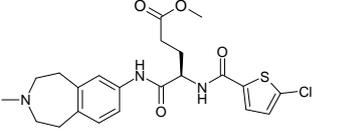
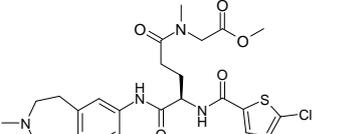
91		$(M+H)^+ =$ 456/458 (isótopo de cloro)	Rf: 0,35; RP8; MeOH/sol. de NaCl al 5% = 6:4
<i>N</i> -[C-(pirazin-2-il)-C-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-metil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico			
92		$(M+H)^+ =$ 458/460 (isótopo de cloro)	Rf: 0,6; gel de sílice; CH ₂ Cl ₂ /etanol /amoniaco = 80:20:2
<i>N</i> -[C-(1-metil-pirazol-3-il)-C-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-metil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico			
93		$(M+H)^+ =$ 455/457 (isótopo de cloro)	Rf: 0,54; Alox; CH ₂ Cl ₂ /etanol = 95:5
<i>N</i> -[C-(piridin-3-il)-C-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-metil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico			
94		$(M+H)^+ =$ 498/500 (isótopo de cloro)	Rf: 0,75; gel de sílice; CH ₂ Cl ₂ /etanol /amoniaco = 80:20:2
<i>N</i> -[C-(3,4-metilendioxfenil)-C-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-metil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico			
95		$(M+H)^+ =$ 448/450 (isótopo de cloro)	Rt: 2,72 min HPLC- Método 4

	<i>N</i> -[C-(tetrahidrofuran-3-il)-C-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-metil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
96		(M+H) ⁺ = 468/470 (isótopo de cloro)	Rf: 0,79; Alox; CH ₂ Cl ₂ /etanol = 95:5
	<i>N</i> -[2-fenil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
97		(M+H) ⁺ = 475/477 (isótopo de cloro)	Rf: 0,56; Alox; CH ₂ Cl ₂ /etanol = 95:5
	<i>N</i> -[2-(tiazol-4-il)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
98		(M+H) ⁺ = 458/460 (isótopo de cloro)	Rf: 0,77; Alox; CH ₂ Cl ₂ /etanol = 95:5
	<i>N</i> -[2-(furan-2-il)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
99		(M+H) ⁺ = 469/471 (isótopo de cloro)	Rf: 0,54; gel de sílice; CH ₂ Cl ₂ /etanol /amoniaco = 80:20:2
	<i>N</i> -[2-(piridin-3-il)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
100		(M+H) ⁺ = 528/530 (isótopo de cloro)	Rf: 0,27; gel de sílice; CH ₂ Cl ₂ /etanol /amoniaco = 90:10:1

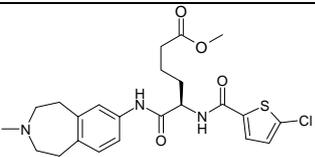
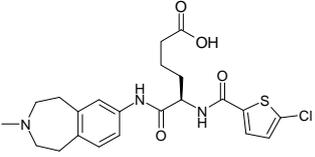
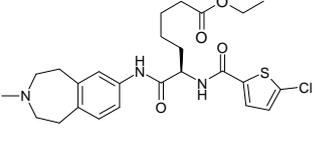
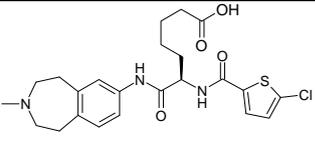
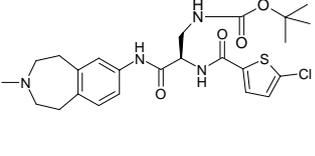
	<i>N</i> -[2-(3,5-dimetoxifenil)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
101		(M+H) ⁺ = 528/530 (isótopo de cloro)	Rf: 0,7; gel de sílice; CH ₂ Cl ₂ /etanol /amoniaco = 80:20:2
	<i>N</i> -[2-(3,4-dimetoxifenil)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
102		(M+H) ⁺ = 498/500 (isótopo de cloro)	Rf: 0,7; gel de sílice; CH ₂ Cl ₂ /etanol /amoniaco = 80:20:2
	<i>N</i> -[2-(4-metoxifenil)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
103		(M+H) ⁺ = 529/531 (isótopo de cloro)	Rf: 0,18; gel de sílice; CH ₂ Cl ₂ /etanol /amoniaco = 80:20:2
	<i>N</i> -[2-(4-hidroxi-3-nitro-fenil)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
104		(M+H) ⁺ = 499/501 (isótopo de cloro)	Rf: 0,30; gel de sílice; CH ₂ Cl ₂ /etanol /amoniaco = 80:20:2

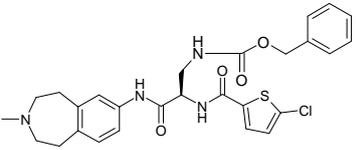
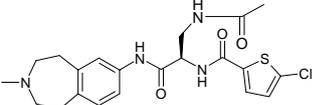
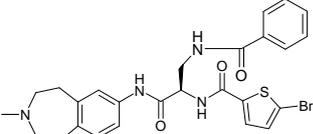
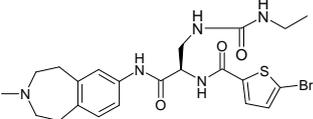
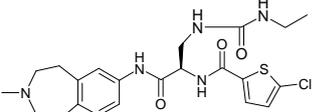
	<i>N</i> -[2-(4-hidroxi-3-amino-fenil)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
105		(M+H) ⁺ = 484/486 (isótopo de cloro)	Rf: 0,5; gel de sílice; CH ₂ Cl ₂ /etanol /amoniac = 80:20:2
	<i>N</i> -[2-(4-hidroxi-fenil)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
106		(M+H) ⁺ = 474/476 (isótopo de cloro)	Rf: 0,18; gel de sílice; CH ₂ Cl ₂ /etanol = 80:20
	<i>N</i> -[2-ciclohexil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
107		(M+H) ⁺ = 475/477 (isótopo de cloro)	Rt: 2,7 min HPLC-Método 4
	<i>N</i> -[2-(tiazol-2-il)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
108		(M+H) ⁺ = 493/495 (isótopo de cloro)	Rt: 4,14 min HPLC-Método 3
	<i>N</i> -[3-dimetilaminocarboniloxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico		

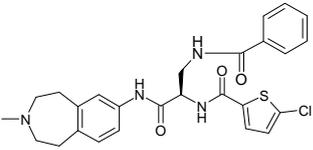
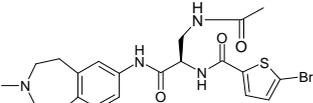
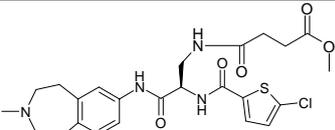
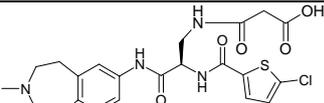
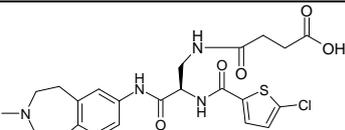
109		$(M+H)^+ =$ 522/524 (isótopo de cloro)	Rf: 0,74; gel de sílice; CH ₂ Cl ₂ /etanol /amoníaco = 80:20:2
<i>N</i> -[2-terc.-butiloxycarbonilmetoxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico			
110		$(M+H)=$ 464/466 (isótopo de cloro)	Rf: 0,45; RP8; MeOH/sol. de NaCl al 5% = 6:4
<i>N</i> -[2-hidroxicarbonilmetoxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico			
111		$(M+H)^+ =$ 436/438 (isótopo de cloro)	Rf: 0,65; RP8; MeOH/sol. de NaCl al 5% = 6:4
<i>N</i> -[2-hidroxicarbonil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico			
112		$(M+H)^+ =$ 435/437 (isótopo de cloro)	Rf: 0,25; gel de sílice; CH ₂ Cl ₂ /etanol /amoníaco = 80:20:2
<i>N</i> -[2-aminocarbonil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico			

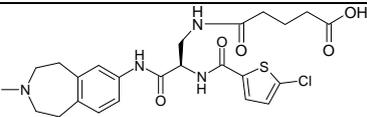
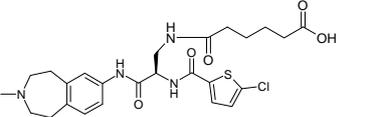
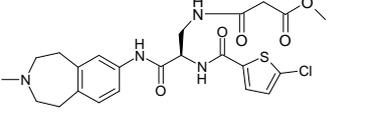
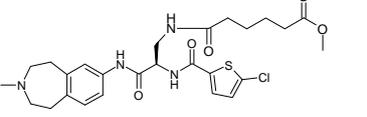
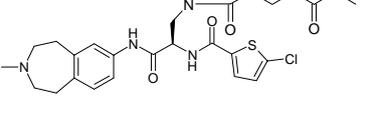
113		$(M+H)^+ =$ 463/465 (isótopo de cloro)	Rf: 0,6; gel de sílice; CH ₂ Cl ₂ /etanol /amoniaco = 80:20:2
<i>N</i> -[2-dimetilaminocarbonil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico			
114		$(M+H)^+ =$ 449/451 (isótopo de cloro)	Rf: 0,2; gel de sílice; CH ₂ Cl ₂ /etanol /amoniaco = 80:20:2
<i>N</i> -[3-aminocarbonil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico			
115		$(M+H)^+ =$ 477/479 (isótopo de cloro)	Rf: 0,3; gel de sílice; CH ₂ Cl ₂ /etanol /amoniaco = 80:20:2
<i>N</i> -[3-dimetilaminocarbonil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico			
116		$(M+H)^+ =$ 464/466 (isótopo de cloro)	Rt: 0,94 min HPLC-Método 5
<i>N</i> -[3-metiloxycarbonil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico			
117		$(M+H)^+ =$ 535/537 (isótopo de cloro)	Rt: 0,90 min HPLC-Método 5

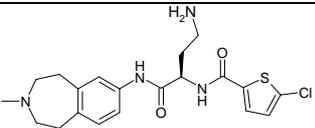
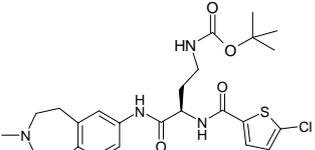
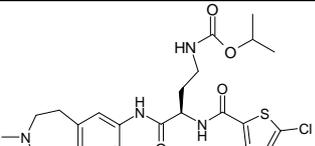
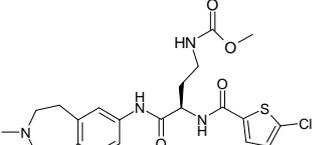
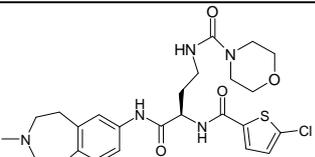
	<i>N</i> -[3-(<i>N</i> -metiloxicarbonilmetil- <i>N</i> -metil-aminocarbonil)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
118		(M+H) ⁺ = 549/551 (isótopo de cloro)	Rt: 0,89 min HPLC- Método 5
	<i>N</i> -[3-(<i>N</i> -(2-metiloxicarbonil-etil)- <i>N</i> -metil-aminocarbonil)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
119		(M+H) ⁺ = 563/565 (isótopo de cloro)	Rt: 0,89 min HPLC- Método 5
	<i>N</i> -[3-(<i>N</i> -(3-metiloxicarbonil-propil)- <i>N</i> -metil-aminocarbonil)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
120		(M+H) ⁺ = 521/523 (isótopo de cloro)	Rt: 0,84 min HPLC- Método 5
	<i>N</i> -[3-(<i>N</i> -hidroxicarbonilmetil- <i>N</i> -metil-aminocarbonil)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
121		(M+H) ⁺ = 549/551 (isótopo de cloro)	Rt: 0,85 min HPLC- Método 5
	<i>N</i> -[3-(<i>N</i> -(3-hidroxicarbonil-propil)- <i>N</i> -metil-aminocarbonil)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
122		(M+H) ⁺ = 535/537 (isótopo de cloro)	Rt: 0,84 min HPLC- Método 5

	<i>N</i> -[3-(<i>N</i> -(2-hidroxicarbonil-etil)- <i>N</i> -metil-aminocarbonil)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
123		(<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺ = 478/480 (isótopo de cloro)	Rt: 2,55 min HPLC- Método 2
	<i>N</i> -[4-metiloxycarbonil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-butil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
124		(<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺ = 464/466 (isótopo de cloro)	Rt: 3,87 min HPLC- Método 3
	<i>N</i> -[4-hidroxicarbonil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-butil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
125		(<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺ = 506/508 (isótopo de cloro)	Rt: 2,71 min HPLC- Método 2
	<i>N</i> -[5-etiloxycarbonil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-pentil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
126		(<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺ = 478/480 (isótopo de cloro)	Rt: 3,96 min HPLC- Método 3
	<i>N</i> -[5-hidroxicarbonil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-pentil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
127		(<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺ = 507/509 (isótopo de cloro)	Rt: 4,43 min HPLC- Método 3

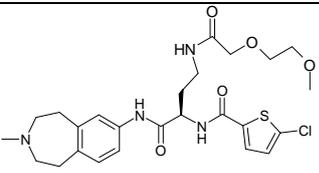
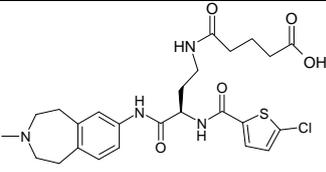
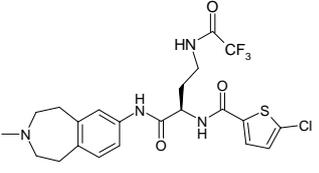
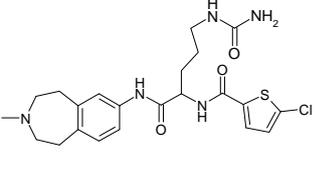
	<i>N</i> -[2-terc.-butiloxicarbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
128		(M+H) ⁺ = 541/543 (isótopo de cloro)	Rt: 1,03 min HPLC- Método 5
	<i>N</i> -[2-benciloxicarbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
129		(M+H) ⁺ = 449/451 (isótopo de cloro)	Rt: 0,84 min HPLC- Método 5
	<i>N</i> -[2-acetilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
130		(M+H) ⁺ = 555/557 (isótopo de bromo)	Rt: 0,98 min HPLC- Método 5
	<i>N</i> -[2-benzoilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-bromo-tiofen-2-carboxílico		
131		(M+H) ⁺ = 522/524 (isótopo de bromo)	Rt: 0,90 min HPLC- Método 5
	<i>N</i> -[2-etilaminocarbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-bromo-tiofen-2-carboxílico		
132		(M+H) ⁺ = 478/480 (isótopo de cloro)	Rt: 0,88 min HPLC- Método 5

	<i>N</i> -[2-etilaminocarbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
133		(M+H) ⁺ = 511/513 (isótopo de cloro)	Rt: 0,97 min HPLC- Método 5
	<i>N</i> -[2-benzoilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
134		(M+H) ⁺ = 493/495 (isótopo de bromo)	Rt: 0,85 min HPLC- Método 5
	<i>N</i> -[2-acetilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-bromo-tiofen-2-carboxílico		
135		(M+H) ⁺ = 521/523 (isótopo de cloro)	Rt: 3,99 min HPLC- Método 3
	<i>N</i> -[2-(2-metoxicarbonil-etil)-carbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
136		(M+H) ⁺ = 493/495 (isótopo de cloro)	Rt: 3,61 min HPLC- Método 3
	<i>N</i> -[2-hidroxicarbonilmetilcarbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
137		(M+H) ⁺ = 507/509 (isótopo de cloro)	Rt: 3,64 min HPLC- Método 3

	<i>N</i> -[2-(2-hidroxicarbonil-etil)-carbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
138		(M+H) ⁺ = 521/523 (isótopo de cloro)	Rt: 3,66 min HPLC- Método 3
	<i>N</i> -[2-(3-hidroxicarbonil-propil)-carbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
139		(M+H) ⁺ = 535/537 (isótopo de cloro)	Rt: 3,71 min HPLC- Método 3
	<i>N</i> -[2-(4-hidroxicarbonil-butil)-carbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico,		
140		(M+H) ⁺ = 507/509 (isótopo de cloro)	Rt: 3,83 min HPLC- Método 3
	<i>N</i> -[2-metoxicarbonilmetilcarbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
141		(M+H) ⁺ = 549/551 (isótopo de cloro)	Rt: 4,04 min HPLC- Método 3
	<i>N</i> -[2-(4-metoxicarbonil-butil)-carbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
142		(M+H) ⁺ = 535/537 (isótopo de cloro)	Rt: 3,95 min HPLC- Método 3

	<i>N</i> -[2-(3-metoxicarbonil-propil)-carbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
143		(M+H) ⁺ = 421/423 (isótopo de cloro)	Rt: 0,77 min HPLC- Método 5
	<i>N</i> -[3-amino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
144		(M+H) ⁺ = 521/523 (isótopo de cloro)	Rt: 1,02 min HPLC- Método 5
	<i>N</i> -[3-terc.-butoxicarbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
145		(M+H) ⁺ = 507/509 (isótopo de cloro)	Rt: 0,97 min HPLC- Método 5
	<i>N</i> -[3-isopropiloxicarbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
146		(M+H) ⁺ = 479/481 (isótopo de cloro)	Rt: 0,90 min HPLC- Método 5
	<i>N</i> -[3-metiloxicarbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
147		(M+H) ⁺ = 534/536 (isótopo de cloro)	Rt: 0,87 min HPLC- Método 5

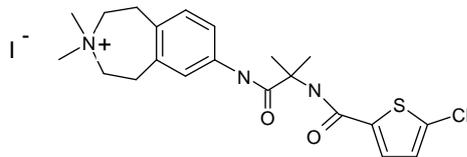
	<i>N</i> -[3-(morfolin-4-il)-carbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
148		(M+H) ⁺ = 525/527 (isótopo de cloro)	Rt: 0,97 min HPLC- Método 5
	<i>N</i> -[3-benzoilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
149		(M+H) ⁺ = 463/465 (isótopo de cloro)	Rt: 0,85 min HPLC- Método 5
	<i>N</i> -[3-acetilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
150		(M+H) ⁺ = 492/494 (isótopo de cloro)	Rt: 0,88 min HPLC- Método 5
	<i>N</i> -[3-etilaminocarbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
151		(M+H) ⁺ = 493/495 (isótopo de cloro)	Rt: 0,88 min HPLC- Método 5
	<i>N</i> -[3-metiloximetilcarbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
152		(M+H) ⁺ = 563/565 (isótopo de cloro)	Rt: 0,94 min HPLC- Método 5

	<i>N</i> -[3-(3-etiloxicarbonil-propil)-carbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
153		(M+H) ⁺ = 537/539 (isótopo de cloro)	Rt: 0,89 min HPLC- Método 5
	<i>N</i> -[3-(2-metiloxi-etil)-metilcarbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
154		(M+H) ⁺ = 535/537 (isótopo de cloro)	Rt: 0,85 min HPLC- Método 5
	<i>N</i> -[3-(3-hidroxicarbonil-propil)-carbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
155		(M+H) ⁺ = 517/519 (isótopo de cloro)	Rt: 0,98 min HPLC- Método 5
	<i>N</i> -[3-trifluorometilcarbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico		
156		(M+H) ⁺ = 478/480 (isótopo de cloro)	Rf: 0,2; gel de sílice; CH ₂ Cl ₂ /etanol /amoniaco = 80:20:2
	<i>N</i> -[4-aminocarbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-butil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico		

Ejemplo 157

N-[1-metil-1-(3,3-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepinio-7-ilcarbamoil)-

etil}-amida-yoduro de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico



- 5 Una mezcla a base de 0,50 g (2,43 mmol) de 3-metil-7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepina, 0,44 ml (7,0 mmol) de yodometano y 2,0 ml de acetonitrilo se agitan durante 1 h a la temperatura ambiente y durante 1 h a la temperatura de ebullición. El precipitado resultante se filtra con succión y se seca. A continuación, se hidrogena análogamente al Ejemplo 1(c) y se hace
- 10 reaccionar, análogamente a 1(f), para dar el compuesto del título.

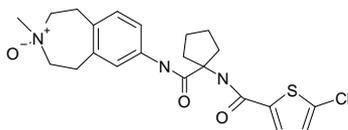
Valor de R_t : 2.7 min (HPLC-MS; Método 4)

$C_{21}H_{27}ClN_3O_2S$ I (547,88)

Espectro de masas: = 420/422 (isótopo de cloro)

Ejemplo 158

- 15 Amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3-metil-3-oxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-il)-ciclopentan-1-carboxílico



- 20 Una mezcla a base de 0,20 g (0,46 mmol) de amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-il)-ciclopentan-1-carboxílico, 0,12 ml de ácido meta-cloroperbenzoico al 70% y 10,0 ml de cloroformo se agitan durante 2 h a la temperatura ambiente. Se diluye con agua y algunas gotas de NaOH 2 N y acetato de etilo. La mezcla se
- 25 conserva durante una noche en el congelador, después de la descongelación se encuentra entre las dos fases una capa cristalina la cual se separa por filtración y se seca.

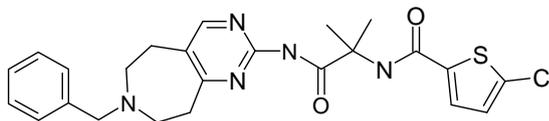
Valor de R_t : 3.14 min (HPLC-MS; Método 4)

$C_{22}H_{26}ClN_3O_3S$ (447,98)

Espectro de masas:(M+H)⁺ = 448/450 (isótopo de cloro)

Ejemplo 159

N-[1-(7-bencil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*d*]azepin-2-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico



5 (a) 1-bencil-5-cloro-azepan-4-carbaldehído

Se disponen 310 ml (4 mol) de DMF y, a 10-20 °C, se añaden gota a gota 273 ml (3 mol) de oxicloruro de fósforo durante 40 min, seguidamente se continúa agitando durante 30 min y luego se mezcla con 400 ml de diclorometano y 239,7 g (1 mol) de 1-bencil-hexahidro-4*H*-azepinona y se continúa agitando durante 4 h. Se vierte sobre 3 l de agua helada y se continúa agitando durante 30 min, y a continuación se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca y se concentra i. vac. y, a continuación, el producto bruto se tritura con acetona.

Rendimiento: 177,8 g (62%)

15 Valor R_f: 0,69 (gel de sílice; diclorometano/acetato de etilo/etanol = 4:2:0,1).

C₁₄H₁₆ClNO (249,74)

(b) 7-bencil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*d*]azepin-2-ilamina

4,60 g (0,20 mol) de sodio se disuelven en 250 ml de etanol y, a la temperatura ambiente, se mezclan con 5,90 g (0,10 mmol) de hidrocloreuro de guanidina y 24,97 g (0,10 mol) de 1-bencil-5-cloro-azepan-4-carbaldehído. A continuación, se calienta durante 5 h a reflujo, y luego se continúa agitando durante 15 h a la temperatura ambiente. A continuación, se concentra i. vac., se mezcla con 500 ml de diclorometano y se lava 3 veces con 400 ml de agua. Se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (agente eluyente: 25 diclorometano/metanol 95:5), se concentra i. vac. y se tritura con etanol.

Rendimiento: 1,97 g (8%)

C₁₅H₁₈N₄ (254,33)

Espectro de masas:(M+H)⁺ = 255

(c) N-[1-(7-bencil-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

0,63 g (2,75 mmol) de 2-(5-cloro-tiofen-2-il)-4,4-dimetil-4H-oxazol-5-ona y 0,70 g (2,75 mmol) de 7-bencil-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pirimido[4,5-d]azepin-2-ilamina se suspenden en 0,350 ml de ácido acético glacial, 3,15 ml de tolueno y 3,5 ml de DMF y se agita durante 20 h a 110 °C. Se separa por cromatografía sobre gel de sílice (agente eluyente: diclorometano/etanol 100:0 => 93:7). A continuación, se mezcla con acetato de etilo y se lava con solución de hidrógeno-carbonato de sodio al 5% y agua, se seca con sulfato de sodio y se concentra i. vac.

Rendimiento: 0,20 g (15%)

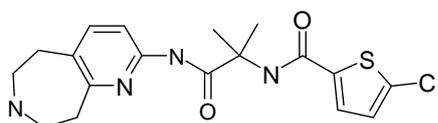
Valor R_f: 0,5 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 90:10)

C₂₄H₂₆ClN₅O₂S (484,01)

Espectro de masas:(M-H)- = 482/4 (isótopo de cloro)

15 Ejemplo 160

N-[1-metil-1-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-pirido[2,3-d]azepin-2-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico



20 (a) 6,7,8,9-tetrahydro-5H-pirido[2,3-d]azepin-2-ilamina

1,2 g (3,68 mmol) de 7-bencil-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pirido[2,3-d]azepin-2-ilamina se disuelven en 20 ml de metanol y se mezclan con 0,12 g de óxido de paladio. Se hidrogena en un equipo Parr a 50°C y a una presión de hidrógeno de 1 bar. A continuación, el catalizador se separa por filtración y el filtrado se concentra i. vac. Se recristaliza en metanol.

Rendimiento: 0,50 g (57%)

Valor R_f: 0,21 (gel de sílice; diclorometano/metanol/amoniaco = 5:1:0,1).

Punto de fusión: 290°C

C₉H₁₃N₃ (163,22)

30 (b) Éster terc.-butílico de ácido 2-amino-5,6,8,9-tetrahydro-pirido[2,3-d]azepin-7-carboxílico

0,38 g (1,61 mmol) de 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-piridio[2,3-*d*]azepin-2-ilamina en se suspenden en 10 ml de diclorometano, a continuación se añaden 0,667 g (4,83 mmol) de carbonato de potasio y se agitan durante 10 min a la temperatura ambiente. Luego se añaden lentamente, gota agota, bajo
 5 enfriamiento con hielo 0,369 g (1,69 mmol) de anhídrido de BOC en 10 ml de diclorometano, a continuación se agita durante 17 h a la temperatura ambiente, se diluye con 20 ml de diclorometano y se lava con agua. El producto bruto se seca con sulfato de sodio, se concentra y se cromatografía sobre gel de sílice. (agente eluyente: diclorometano/etanol 98:2=>90:10).

10 Rendimiento: 0,20 g (47%)

Valor R_f : 0,5 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 90:10)

$C_{14}H_{21}N_3O_2$ (263,34)

(c) Éster terc.-butílico de ácido 2-{2-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbamilamino]-2-metil-propionilamino}-5,6,8,9-tetrahidro-pirido[2,3-*d*]azepina-7-carboxílico

15 Preparada análogamente al Ejemplo 1(f), a partir de éster terc.-butílico de ácido 2-amino-5,6,8,9-tetrahidro-pirido[2,3-*d*]azepin-7-carboxílico y ácido 2-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-2-metil-propiónico con HATU y NMM en DMF a 70°C y subsiguiente purificación sobre gel de sílice (agente eluyente:diclorometano/etanol 100:0=>97:3).

20 Rendimiento: 0,15 g (40%)

Valor R_f : 0,65 (gel de sílice; diclorometano/etanol = 90:10)

$C_{23}H_{29}ClN_4O_4S$ (493,02)

(d) *N*-[1-metil-1-(6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[2,3-*d*]azepin-2-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

25 0,150 g (0,30 mmol) de éster terc.-butílico de ácido 2-{2-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbamilamino]-2-metil-propionilamino}-5,6,8,9-tetrahidro-pirido[2,3-*d*]azepina-7-carboxílico se disuelven a la temperatura ambiente en 2 ml de diclorometano, se mezclan con 0,40 ml (5,23 mmol) de ácido trifluoroacético y se agitan durante 2 h. A continuación, se concentra i. vac. y se purifica por
 30 cromatografía sobre material RP (Zorbax StableBond C18, 3,5 μ m; agente eluyente: agua/acetonitrilo/ácido fórmico = 80:20:0,1 => 10:90:0,1).

Rendimiento: 0,080 g (52%)

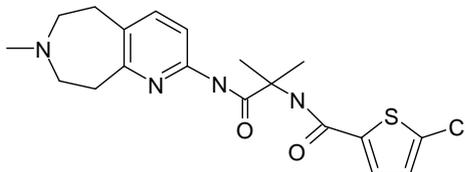
Valor R_f : 0,25 (gel de sílice; diclorometano/etanol/amoniaco = 90:10:1)

$C_{18}H_{21}ClN_4O_2S$ (392,91)

Espectro de masas: (M+H)⁺ = 393/5 (isótopo de cloro)

Ejemplo 161

N-[1-metil-1-(7-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[2,3-*d*]azepin-2-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico



5 70 mg (0,14 mmol) de *N*-[1-metil-1-(6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[2,3-*d*]azepin-2-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico se disuelven en 1 ml (26,50 mmol), luego se añaden 15,0 μ l (0,20 mmol) de solución de formaldehído al 37% y se agita durante 3 h a 90 °C. A continuación, se concentra i. vac.

10 Rendimiento: 40 mg (56 %)

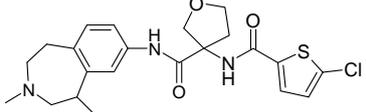
Valor R_f : 0,25 (gel de sílice; diclorometano/etanol/amoniaco = 80:20:2)

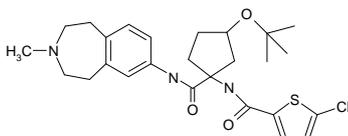
$C_{19}H_{23}ClN_4O_2S$ (604,94)

Espectro de masas:(M+H)⁺ = 407/9 (isótopo de cloro)

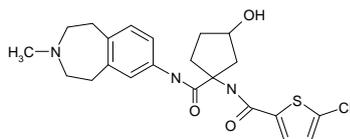
15 En analogía a las vías de síntesis descritas en los Ejemplos o a las vías de síntesis de la bibliografía se pueden preparar los siguientes compuestos a partir de derivados de aminoácidos, derivados de benzazepina y derivados de ácido tiofencarboxílico:

162		(M+H) ⁺ = 440/442/444 (modelo de isótopos de dicloro)	Rf: 0,33; RP8; MeOH/sol. de NaCl al 5% = 6:4
<p><i>N</i>-[1-metil-1-(3-metil-9-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico</p>			

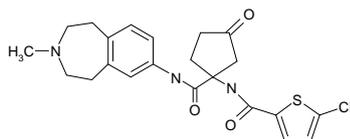
163		$(M+H)^+ = 448/450$ (isótopo de cloro)	Rf: 0,75; gel de sílice; CH ₂ Cl ₂ /etanol/ amoníaco = 80:20:2
Amida de ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-tetrahidrofuran-3-carboxílico			

Ejemplo 164

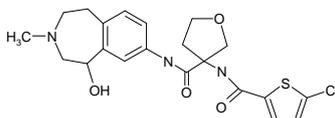
Amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-ciclopentan-3-terc.-butoxi-1-carboxílico

5 **Ejemplo 165**

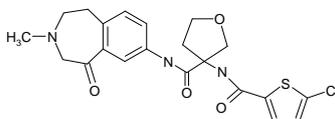
Amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-ciclopentan-3-hidroxi-1-carboxílico

10 **Ejemplo 166**

Amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-ciclopentan-3-oxo-1-carboxílico

15 **Ejemplo 167**

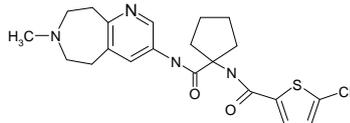
Amida de ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-5-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-tetrahidrofuran-3-carboxílico

20 **Ejemplo 168**

Amida de ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-5-oxo-2,3,4,5-

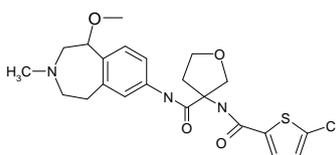
tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-tetrahidrofuran-3-carboxílico

Ejemplo 169



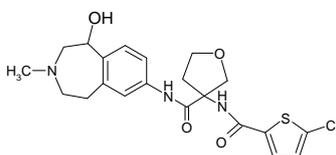
- 5 Amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(7-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[2,3-*d*]azepin-3-il)-ciclopentan-1-carboxílico

Ejemplo 170



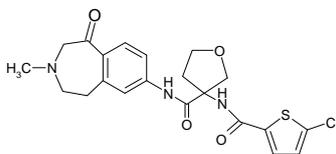
- 10 Amida de ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-1-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-tetrahidrofuran-3-carboxílico

Ejemplo 171



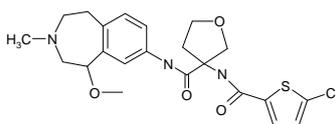
- 15 Amida de ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-1-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-tetrahidrofuran-3-carboxílico

Ejemplo 172



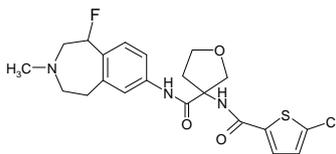
- 20 Amida de ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-1-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-tetrahidrofuran-3-carboxílico

Ejemplo 173



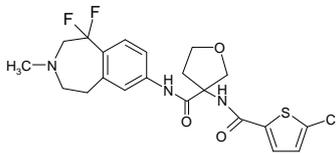
- 25 Amida de ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-5-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-tetrahidrofuran-3-carboxílico

Ejemplo 174



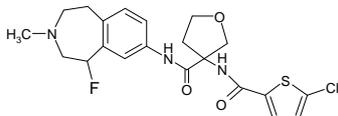
- 30 Amida de ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-1-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-tetrahidrofuran-3-carboxílico

Ejemplo 175



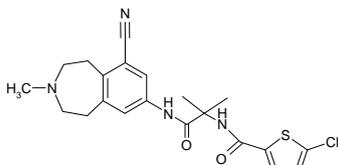
Amida de ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-1,1-difluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-tetrahidrofuran-3-carboxílico

Ejemplo 176



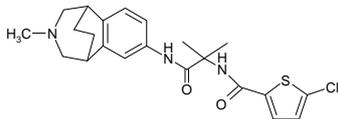
5 Amida de ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-5-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-tetrahidrofuran-3-carboxílico

Ejemplo 177



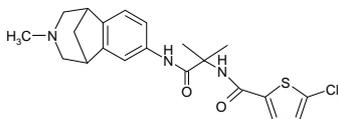
10 N-[1-metil-1-(3-metil-9-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoyl)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

Ejemplo 178



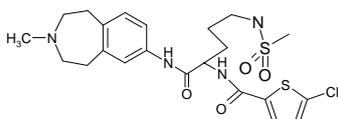
15 N-[1-metil-1-(10-metil-10-aza-triciclo[6.3.2.0^{2,7}]trideca-2(7),3,5-trien-4-ilcarbamoyl)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

Ejemplo 179



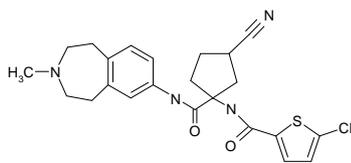
20 N-[1-metil-1-(10-metil-10-aza-triciclo[6.3.1.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-4-ilcarbamoyl)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

Ejemplo 180



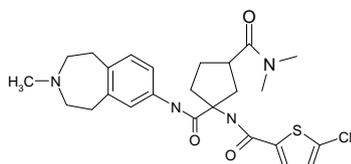
25 N-[4-metilsulfonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoyl)-butil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

Ejemplo 181



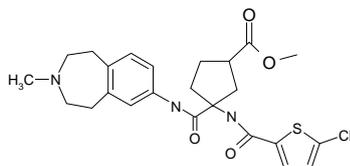
30 Amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-3-ciano-ciclopentan-1-carboxílico

Ejemplo 182



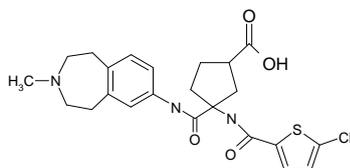
Amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-3-dimetilaminocarbonil-ciclopentan-1-carboxílico

Ejemplo 183



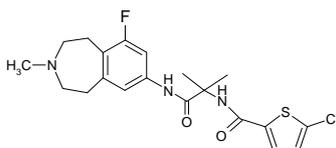
5 Amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-3-metoxicarbonil-ciclopentan-1-carboxílico

Ejemplo 184



10 Amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-3-hidroxicarbonil-ciclopentan-1-carboxílico

Ejemplo 185



15 N-[1-metil-1-(3-metil-9-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoyl)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico

Ejemplo 186



20 Amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-3-ciano-ciclopentan-1-carboxílico

Los siguientes Ejemplos describen la preparación de formas de aplicación farmacéuticas que como principio activo contienen un compuesto arbitrario de la fórmula general I.

Ejemplo A

25 Ampolla seca con 75 mg de principio activo por cada 10 ml

Composición:

principio activo	75,0 mg
manitol	50,0 mg
agua para fines de inyección hasta	10,0 ml

Preparación:

El principio activo y manitol se disuelven en agua. Después del llenado se liofiliza. La disolución para formar la solución lista para ser usada se efectúa con agua para fines de inyección.

5 Ejemplo B

Ampolla seca con 35 mg de principio activo por cada 2 ml

Composición:

	principio activo	35,0 mg
	manitol	100,0 mg
10	agua para fines de inyección hasta	2,0 ml

Preparación:

El principio activo y manitol se disuelven en agua. Después del llenado se liofiliza.

15 La disolución para formar la solución lista para ser usada se efectúa con agua para fines de inyección.

Ejemplo C

Comprimido con 50 mg de principio activo

Composición:

	(1) principio activo	50,0 mg
20	(2) lactosa	98,0 mg
	(3) almidón de maíz	50,0 mg
	(4) polivinilpirrolidona	15,0 mg
	(5) estearato de magnesio	<u>2,0 mg</u>
		215,0 mg

25 Preparación:

(1), (2) y (3) se mezclan y se granulan con una solución acuosa de (4). Al granulado secado se añade (5) por mezclado. A partir de esta mezcla se prensan comprimidos, biplanos y con faceta por ambas caras y muesca parcial en una cara.

30 Diámetro de los comprimidos: 9 mm.

Ejemplo D

Comprimido con 350 mg de principio activo

Composición:

	(1) principio activo	350,0 mg
--	----------------------	----------

(2) lactosa	136,0 mg
(3) almidón de maíz	80,0 mg
(4) polivinilpirrolidona	30,0 mg
(5) estearato de magnesio	<u>4,0 mg</u>
5	600,0 mg

Preparación:

(1), (2) y (3) se mezclan y se granulan con una solución acuosa de (4). Al granulado secado se añade (5) por mezclado. A partir de esta mezcla se prensan comprimidos, biplanos y con faceta por ambas caras y muesca parcial en una cara.

10

Diámetro de los comprimidos: 12 mm.

Ejemplo E

Cápsulas con 50 mg de principio activo

Composición:

15	(1) principio activo	50,0 mg
	(2) almidón de maíz secado	58,0 mg
	(3) lactosa pulverizada	50,0 mg
	(4) estearato de magnesio	<u>2,0 mg</u>
		160,0 mg

20

Preparación:
(1) se mezcla triturando con (3). Esta mezcla triturada se añade a la mezcla a base de (2) y (4) bajo intensa mezclado.

Esta mezcla de polvos se envasa en una máquina para el envasado de cápsulas en cápsulas enchufables de gelatina dura del tamaño 3.

25

Ejemplo F

Cápsulas con 350 mg de principio activo

Composición:

	(1) principio activo	350,0 mg
	(2) almidón de maíz secado	46,0 mg
30	(3) lactosa pulverizada	30,0 mg
	(4) estearato de magnesio	<u>4,0 mg</u>
		430,0 mg

Preparación:

(1) se mezcla triturando con (3). Esta mezcla triturada se añade a la

mezcla a base de (2) y (4) bajo intensa mezcladura.

Esta mezcla de polvos se envasa en una máquina para el envasado de cápsulas en cápsulas enchufables de gelatina dura del tamaño 0.

Ejemplo G

5 Supositorios

con 100 mg de principio activo

1 supositorio contiene:

	principio activo	100,0 mg
	polietilenglicol (P.M. 1500)	600,0 mg
10	polietilenglicol (P.M. 6000)	460,0 mg
	monoestearato de polietilensorbitan	<u>840,0 mg</u>
		2000,0 mg

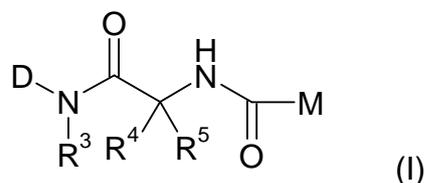
Preparación:

El polietilenglicol se funde junto con monoestearato de polietilensorbitán.

- 15 A 40°C la sustancia activa molida se dispersa homogéneamente en la masa fundida. Se enfría hasta 38°C y se vierte en moldes para supositorios débilmente enfriados previamente.

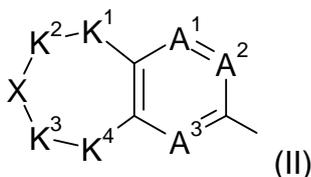
REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general (I)



- 5 en la que

D representa un sistema de anillo bicíclico sustituido de la fórmula (II),



en el que

- 10 K¹ y K⁴,

en cada caso independientemente uno de otro, significan un grupo -CH₂-, -CHR^{7a}-, -CR^{7b}R^{7c}- o un grupo -C(O), y en donde R^{7a}/R^{7b}/R^{7c},

- 15 en cada caso independientemente uno de otro, significan un átomo de fluro, un grupo hidroxí, alquiloxi C₁₋₅, tetrahidrofuranilo, oxetanilo, amino, alquil C₁₋₅-amino, di-(alquil C₁₋₅)-amino, cicloalquilen C₃₋₅-imino o alquil C₁₋₅-carbonilamino,

- 20 un grupo alquilo C₁₋₅, que puede estar sustituido con 1-3 átomos de fluro, un grupo hidroxí-alquilo C₁₋₅, alquiloxi C₁₋₅-alquilo C₁₋₅, amino-alquilo C₁₋₅, alquil C₁₋₅-amino-alquilo C₁₋₅, di-(alquil C₁₋₅)-amino-alquilo C₁₋₅, cicloalquilen C₄₋₇-imino-alquilo C₁₋₅, carboxi-alquilo C₀₋₅, alquiloxi C₁₋₅-carbonil-alquilo C₀₋₅, aminocarbonil-alquilo C₀₋₅, alquil C₁₋₅-aminocarbonil-alquilo C₀₋₅, di-(alquil C₁₋₅)-aminocarbonil-alquilo C₀₋₅, cicloalquilen C₄₋₇-iminocarbonil-alquilo C₀₋₅,

- 25 un grupo fenilo o un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, que puede estar sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados de un grupo nitro, amino, hidroxí, metoxi, ciano, alquilo C₁₋₅ o un átomo de fluro, cloro o bromo,

en donde al mismo tiempo los dos radicales R^{7b}/R^{7c} no pueden estar unidos al átomo de carbono del anillo a través de un heteroátomo, a excepción de que $-C(R^{7b}R^{7c})-$ corresponda a un grupo $-CF_2$,

5 o

dos radicales R^{7b}/R^{7c} , junto con el átomo de carbono del anillo, pueden formar un carbociclo saturado de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, o un anillo de ciclopenteno, ciclohexeno, oxetano, azetidina, tietano, tetrahidrofurano, pirrolidina, tetrahidrotiofeno, tetrahidropirano, piperidina, sulfuro de pentametileno, hexametenimina, 1,3-dioxolano, 1,4-dioxano, hexahidropiridazina, piperazina, tiomorfolina, morfolina, 2-imidazolidinona, 2-oxazolidinona, tetrahydro-2(1H)-pirimidinona, [1,3]oxazinan-2-ona,

15 en donde sus grupos metileno pueden estar sustituidos con 1-2 grupos alquilo C_{1-3} o CF_3 , y/o

sus grupos metileno, en la medida en que no estén unidos a un heteroátomo, pueden estar sustituidos con 1-2 átomos de fluoro, y/o

20 en el que un grupo $-CH_2$, junto a un átomo de N, puede estar reemplazado por un grupo $-CO$, y/o

sus grupos imino pueden estar sustituidos en cada caso con un grupo alquilo C_{1-3} o alquil C_{1-3} -carbonilo, y/o

25 en el que el átomo de azufre puede estar oxidado en un sulfóxido o grupo sulfona,

K^2 y K^3 ,

en cada caso independientemente uno de otro, significan un grupo $-CH_2-$, $-CHR^{8a}-$, $-CR^{8b}R^{8c}-$ o un grupo $-C(O)$, y en donde

$R^{8a}/R^{8b}/R^{8c}$,

30 en cada caso independientemente uno de otro, significa un grupo alquilo C_{1-5} , que puede estar sustituido con 1-3 átomos de fluoro, un grupo hidroxi-alquilo C_{1-5} , alquiloxi C_{1-5} -alquilo C_{1-5} , amino-alquilo C_{1-5} , alquil C_{1-5} -amino-alquilo C_{1-5} , di-(alquil C_{1-5})-amino-alquilo C_{1-5} , cicloalquilen C_{4-7} -imino-alquilo C_{1-5} , carboxi-alquilo

- C₀₋₅, alquiloxi C₁₋₅-carbonil-alquilo C₀₋₅, aminocarbonil-alquilo C₀₋₅, alquil C₁₋₅-aminocarbonil-alquilo C₀₋₅, di-(alquil C₁₋₅)-aminocarbonil-alquilo C₀₋₅, cicloalquilen C₄₋₇-iminocarbonil-alquilo C₀₋₅,
- 5 o dos radicales R^{8b}/R^{8c}, junto con el átomo de carbono del anillo, pueden formar un carbociclo saturado de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, o un anillo de ciclopenteno, ciclohexeno, oxetano, azetidina, tietano, tetrahidrofurano, pirrolidina, tetrahidrotiofeno, tetrahidropirano, piperidina, sulfuro de pentametileno,
- 10 hexametenimino, hexahidropiridazina, tetrahydro-2(1H)-pirimidinona, [1,3]oxazinan-2-ona,
- en donde sus grupos metileno pueden estar sustituidos con 1-2 grupos alquilo C₁₋₃ o CF₃, y/o sus grupos metileno, en la medida en que no estén unidos
- 15 a un heteroátomo, pueden estar sustituidos con 1-2 átomos de fluoro, y/o en el que un grupo -CH₂, junto a un átomo de nitrógeno, puede estar reemplazado por un grupo -CO, y/o sus grupos imino pueden estar sustituidos en cada caso
- 20 con un grupo alquilo C₁₋₃ o alquil C₁₋₃-carbonilo, y/o en el que el átomo de azufre puede estar oxidado en un sulfóxido o grupo sulfona,
- con la condición de que un heteroátomo incorporado por R^{8b} o R^{8c} no pueda ser separado por sólo un átomo de
- 25 carbono de X en la fórmula (I), y en la fórmula (II) pueden estar presentes en total como máximo cuatro radicales seleccionados de R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{8a}, R^{8b} y R^{8c}, y
- X significa un átomo de oxígeno o azufre, un grupo sulfeno, sulfona, o un grupo NR¹, en el que
- 30 R¹ significa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxil, alquiloxi C₁₋₃, amino, alquil C₁₋₃-amino, di-(alquil C₁₋₃)-amino, un grupo alquilo C₁₋₅, alquenil C₂₋₅-CH₂, alquinil C₂₋₅-CH₂, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquenilo C₄₋₆, oxetan-3-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, bencilo, alquil C₁₋₅-carbonilo, trifluorometilcarbonilo,

cicloalquil C₃₋₆-carbonilo, alquil C₁₋₅-sulfonilo, cicloalquil C₃₋₆-sulfonilo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₅-aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₅)-aminocarbonilo, alquiloxi C₁₋₅-carbonilo, cicloalquilen C₄₋₇-iminocarbonilo,

5 en donde los grupos metileno y metilo que se encuentran en los grupos mencionados precedentemente pueden estar adicionalmente sustituidos con un grupo alquilo C₁₋₃, carboxi, alcoxi C₁₋₅-carbonilo o con un grupo hidroxilo, alquiloxi C₁₋₅,
 10 amino, alquil C₁₋₅-amino, dialquil C₁₋₅-amino o cicloalquilen C₄₋₇-imino, en la medida en que los grupos metileno o metilo no estén unidos directamente a un heteroátomo del grupo O, N o S, y/o
 15 uno a tres átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por átomos de fluro, en la medida en que los grupos metileno o metilo no estén unidos directamente a un heteroátomo del grupo O, N o S,

y en el que

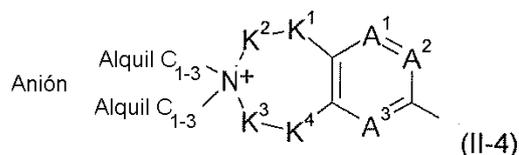
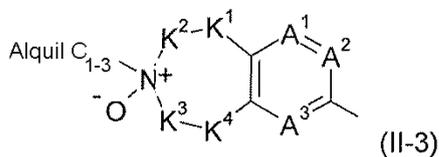
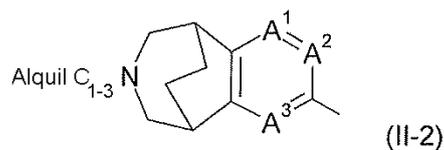
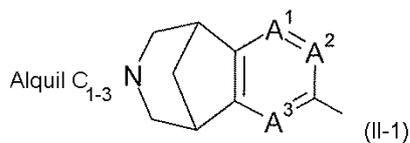
A¹ significa N o CR¹⁰,

20 A² significa N o CR¹¹,

A³ significa N o CR¹²,

en donde R¹⁰, R¹¹ y R¹², en cada caso independientemente uno de otro, significan un átomo de hidrógeno, fluro, cloro, bromo o yodo, o un
 grupo alquilo C₁₋₅, CF₃, alqueno C₂₋₅, alquino C₂₋₅, un grupo
 25 ciano, carboxi, alquiloxi C₁₋₅-carbonilo, hidroxilo, alquiloxi C₁₋₃, CF₃O-, CHF₂O-, CH₂FO-, amino, alquil C₁₋₅-amino, di-(alquil C₁₋₅)-amino o cicloalquilen C₄₋₇-imino, o

D representa uno de los cuatro grupos (II-1), (II-2), (II-3) o (II-4)



en la que los radicales A1, A2, A3, K1, K2, K3, K4 están definidos como arriba, y

5 Anión en (II-4) significa un fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, hidrógeno-sulfato, fosfato, hidrógeno-fosfato, benzoato, salicilato, succinato, citrato o tartrato,

R³ significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₃, y

R⁴ y R⁵, en cada caso independientemente uno de otro, significan un átomo de hidrógeno,

10 un grupo alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ o alquino C₂₋₆ de cadena lineal o ramificada,

15 en donde los átomos de hidrógeno de los fragmentos metileno y/o metilo del grupo alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ o alquino C₂₋₆ de cadena lineal o ramificada pueden estar reemplazados, eventualmente en su totalidad o en parte, con átomos de fluoro, y/o

20 en donde uno o dos átomos de hidrógeno del grupo alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ o alquino C₂₋₆ de cadena lineal o ramificada pueden estar sustituidos en sus fragmentos metileno y/o metilo, eventualmente en cada caso independientemente uno de otro, con un grupo cicloalquilo C₃₋₇, un grupo nitrilo, hidroxilo o alquilo C₁₋₅,

en donde los átomos de hidrógeno del grupo alquilo C₁₋₅

pueden estar reemplazados, eventualmente en su totalidad o en parte, por átomos de fluro,

un grupo aliloxi, propargiloxi, fenilmetiloxi, fenetiloxi, alquil C₁₋₅-carboniloxi, alquiloxi C₁₋₅-carboniloxi, carboxi-alquiloxi C₁₋₅, alquiloxi C₁₋₅-carbonil-alquiloxi C₁₋₅, alquiloxi C₁₋₅-alquiloxi C₂₋₅, mercapto, alquil C₁₋₅-sulfanilo, alquil C₁₋₅-sulfinilo, alquil C₁₋₅-sulfonilo, carboxi, alquiloxi C₁₋₅-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₅-aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₅)-aminocarbonilo, alquil C₁₋₅-aminocarboniloxi, di-(alquil C₁₋₅)-aminocarboniloxi, cicloalquilen C₄₋₇-iminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil C₁₋₅-aminosulfonilo, di-(alquil C₁₋₅)-aminosulfonilo, cicloalquilen C₄₋₇-iminosulfonilo, di-(alquil C₁₋₅)-fosforilo, amino, alquil C₁₋₅-amino, di-(alquil C₁₋₅)-amino, alquil C₁₋₅-carbonilamino, trifluoroacetilamino, alquiloxi C₁₋₅-alquil C₁₋₅-carbonilamino, fenilcarbonilamino, alquil C₁₋₅-aminocarbonilamino, di-(alquil C₁₋₅)-aminocarbonilamino, alquiloxi C₁₋₅-carbonilamino, fenilmetiloxi-carbonilamino, alquiloxi C₁₋₅-alquiloxi-C₂₋₅-alquil-C₁₋₂-carbonilamino, alquil C₁₋₅-sulfonilamino, N-(alquil C₁₋₅-sulfonil)-alquil C₁₋₅-amino, cicloalquil C₃₋₆-carbonilamino, 4-morfolinocarbonilamino, o un grupo morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo,

en donde los carbociclos y heterociclos en el anillo antes mencionados pueden estar sustituidos en cada caso con 1 a 4 grupos alquilo C₁₋₃ o alquil C₁₋₃-carbonilo, o en cada caso con 1 ó 2 grupos oxo, y/o

en donde los radicales fenilo y heteroarilo antes mencionados pueden estar reemplazados por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de fluro, cloro, bromo, metilo, metoxi, amino o trifluorometilo, o dos átomos de carbono vecinos de un anillo de fenilo pueden estar sustituidos con un grupo -CH₂-O-CH₂, y/o

en donde los grupos alquilo antes mencionados pueden estar sustituidos con un grupo ciano-alquiloxi C₁₋₅-carbonilo

o carboxi,
 en donde las amidas de ácido carboxílico o sulfónico antes
 mencionadas pueden estar eventualmente sustituidas en el
 nitrógeno, adicionalmente, con un grupo alquilo C₁₋₅,

5 y/o en donde los átomos de hidrógeno de los átomos de carbono
 sp²-hibridados del grupo alqueno C₂₋₆ de cadena lineal o
 ramificada pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte,
 por átomos de fluro,

un grupo carboxi, aminocarbonilo, alquil C₁₋₅-aminocarbonilo, cicloalquil
 10 C₃₋₆-aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₅)-aminocarbonilo, alquiloxi
 C₁₋₅-carbonilo, cicloalquilen C₄₋₇-iminocarbonilo,
 un grupo fenilo, heteroarilo mono- o bi-cíclico, fenil-alquilo C₁₋₅ o
 heteroaril-alquilo C₁₋₅ mono- o bi-cíclico,

que en la parte de fenilo o heteroarilo puede estar sustituido,
 15 eventualmente una a tres veces, con sustituyentes, iguales o
 diferentes, seleccionados del grupo consistente en átomos de
 fluro, cloro, bromo y yodo, y grupos alquilo C₁₋₅, trifluorometilo,
 bencilo, amino, nitro, alquil C₁₋₅-amino, di-(alquil C₁₋₅)-amino,
 hidroxilo, alquiloxi C₁₋₅, mono-, di- o trifluorometoxi, carboxi y
 20 alquiloxi C₁₋₅-carbonilo,
 o dos átomos de carbono vecinos de un anillo de fenilo pueden
 estar sustituidos con un grupo -CH₂-O-CH₂,

o

significan un grupo cicloalquilo C₃₋₇, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo,
 25 piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo,
 que puede estar eventualmente sustituido con uno o dos
 radicales, independientemente seleccionados uno de otro, de
 alquilo C₁₋₃, acetilo, alquiloxi C₁₋₅-carbonilo e hidroxycarbonilo, o
 R⁴ y R⁵ junto con el átomo de carbono al que están unidos,
 30 forman un grupo cicloalquilo C₃₋₇ o cicloalqueno C₅₋₇,
 en donde uno de los grupos metileno de un grupo cicloalquilo C₄₋₇
 puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno o azufre o por
 un grupo -NH, -N(alquilo C₁₋₅), -N(alquil C₁₋₄-carbonilo), -
 N(alquiloxi C₁₋₄-carbonilo) o por un grupo carbonilo, sulfinilo o

sulfonilo, y/o

en donde dos grupos metileno, directamente vecinos, de un grupo cicloalquilo C₄₋₇ pueden estar reemplazados juntos por un grupo -C(O)NH, -C(O)N(alquilo C₁₋₅), -S(O)₂NH o -S(O)₂N(alquilo C₁₋₅), y/o

5

en donde 1 a 3 átomos de carbono de un grupo cicloalquilo C₃₋₇, eventualmente de forma independiente uno de otro, pueden estar sustituidos en cada caso con uno o dos átomos de fluoro o uno o dos grupos alquilo C₁₋₅, o con un grupo hidroxilo, alquiloxi C₁₋₅, formiloxi, alquil C₁₋₅-carboniloxi, alquil C₁₋₅-sulfanilo, alquil C₁₋₅-sulfonilo, aminosulfonilo, alquil C₁₋₅-aminosulfonilo, di-(alquil C₁₋₅)-aminosulfonilo, cicloalquilen C₄₋₇-iminosulfonilo, amino, alquil C₁₋₅-amino, di-(alquil C₁₋₅)-amino, alquil C₁₋₅-carbonilamino, alquil C₁₋₅-sulfonilamino, N-(alquil C₁₋₅-sulfonil)-alquil C₁₋₅-amino, cicloalquil C₃₋₆-carbonilamino, nitrilo, carboxi-alquilo C₁₋₅, alquiloxi C₁₋₅-carbonil-alquilo C₁₋₅, carboxi, alquiloxi C₁₋₅-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₅-aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₅)-aminocarbonilo o cicloalquilen C₄₋₇-iminocarbonilo, y/o

10

15

en donde 1 a 2 átomos de carbono de un grupo cicloalqueno C₅₋₇ pueden estar sustituidos, eventualmente de forma independiente uno de otro, en cada caso con un grupo alquilo C₁₋₅, nitrilo, carboxi-alquilo C₁₋₅, alquiloxi C₁₋₅-carbonil-alquilo C₁₋₅, carboxi, alquiloxi C₁₋₅-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₅-aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₅)-aminocarbonilo, cicloalquilen C₃₋₆-iminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil C₁₋₅-aminosulfonilo, di-(alquil C₁₋₅)-aminosulfonilo, cicloalquilen C₃₋₆-iminosulfonilo ó 1-2 átomos de fluoro, y/o

20

25

1 a 2 átomos de carbono de un grupo cicloalqueno C₄₋₇, que no están unidos a través de un doble enlace a otro átomo de carbono, pueden estar sustituidos, eventualmente de forma independiente uno de otro, con un grupo hidroxilo, alquiloxi C₁₋₅, alquil C₁₋₅-carboniloxi, alquil C₁₋₅-sulfanilo, alquil C₁₋₅-sulfonilo, amino, alquil C₁₋₅-amino, di-(alquil C₁₋₅)-amino, alquil C₁₋₅-carbonilamino, alquil C₁₋₅-sulfonilamino, N-(alquil

30

C₁₋₅-sulfonil)-alquil C₁₋₅-amino o cicloalquil C₃₋₆-carbonilamino, con la condición de que esté excluido un grupo cicloalquilo C₃₋₇ o cicloalquenilo C₅₋₇ de este tipo, formado junto con R⁴ y R⁵,

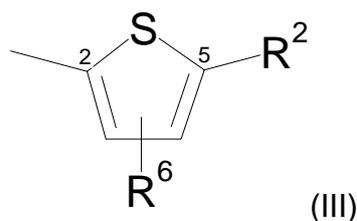
5 en el que dos heteroátomos en el ciclo del grupo oxígeno y nitrógeno están separados uno de otro exactamente por un grupo -CH₂ eventualmente sustituido, y/o

10 en el que uno o los dos grupos metileno del ciclo, que están directamente unidos con el átomo de carbono, al que están unidos los radicales R⁴ y R⁵, están reemplazados por un heteroátomo del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, y/o

15 en el que un sustituyente unido al grupo cíclico, el cual se distingue porque un heteroátomo del grupo oxígeno, nitrógeno, azufre y fluoro está directamente unido al grupo cíclico, está separado de otro heteroátomo del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, con excepción del grupo sulfona, a través de exactamente un grupo metileno eventualmente sustituido, y/o

20 en el que dos átomos en el anillo forman un enlace -O-O o -S-O,

20 M representa un anillo de tiofeno conforme a la fórmula (III),



25 el cual está unido a través de la posición 2 al grupo carbonilo en la fórmula (I) y en la posición 5 está sustituido con R² y, eventualmente, de forma adicional, con R⁶, en donde

R² significa un átomo de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo o yodo, o un grupo metoxi, alquilo C₁₋₂, formilo, NH₂CO o etinilo,

30 R⁶ significa un átomo de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo o yodo, o un grupo alquilo C₁₋₂ o amino,

en donde, si no se mencionó de otra manera, por la expresión „grupo heteroarilo“ mencionada precedentemente en las definiciones, se ha de entender un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en donde

5 el grupo heteroarilo de 6 miembros contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, y

el grupo heteroarilo de 5 miembros contiene un grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₃, un átomo de oxígeno o azufre, o

10 un grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₃ o un átomo de oxígeno o azufre y, adicionalmente, uno o dos átomos de nitrógeno, o

un grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₃ y tres átomos de nitrógeno,

15 y, además, a los grupos heteroarilo monocíclicos precedentemente mencionados puede estar condensado, a través de dos átomos de carbono vecinos, un anillo de fenilo eventualmente sustituido con un átomo de fluro, cloro o bromo, un grupo alquilo C₁₋₃, hidroxil, alquiloxi C₁₋₃, un grupo amino, alquil C₁₋₃-amino, di-(alquil C₁₋₃)-amino o cicloalquilen C₃₋₆-imino,

20 y la unión se efectúa a través de un átomo de nitrógeno o a través de un átomo de carbono de la parte heterocíclica o de un anillo de fenilo condensado,

y en donde, si no se mencionó de otra manera, por la expresión „átomo de halógeno“ mencionada precedentemente en las definiciones, se ha de entender un átomo del grupo fluro, cloro, bromo y yodo,

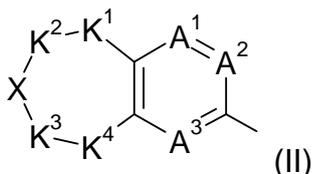
25 y en donde los grupos alquilo, alqueno, alquino y alquiloxi contenidos en las definiciones precedentemente mencionadas, que presentan más de dos átomos de carbono, en la medida en que no se mencione de otro modo, pueden ser de cadena lineal o ramificada y los grupos alquilo en las radicales dialquilados precedentemente mencionados, por ejemplo los grupos dialquilamino, pueden ser iguales o diferentes,

30 y en donde los átomos de hidrógeno de los grupos metilo o etilo contenidos en las definiciones precedentemente mencionadas, si no se mencionó de otro

modo, pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, con átomos de fluoro, sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

5 2. Compuestos de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, en los cuales

D representa un sistema de anillo bicíclico sustituido de la fórmula (II),



en el que

10 K¹ y K⁴,

en cada caso independientemente uno de otro, significan un grupo -CH₂-, -CHR^{7a}-, -CR^{7b}R^{7c}- o un grupo -C(O), en donde R^{7a}/R^{7b}/R^{7c},

15 en cada caso independientemente uno de otro, significa un átomo de fluoro, un grupo hidroxilo, alquilo C₁₋₅, un grupo alquilo C₁₋₅, que puede estar sustituido con 1-3 átomos de fluoro, un grupo hidroxilo-alquilo C₁₋₅, alquilo C₁₋₅-alquilo-C₁₋₅, o significa un grupo fenilo que puede estar sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados de un grupo nitro, amino, hidroxilo, metoxilo, ciano, alquilo C₁₋₅ o un átomo de fluoro, cloro o bromo, o significa un grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros,

20 en donde al mismo tiempo los dos radicales R^{7b}/R^{7c} no pueden estar unidos al átomo de carbono del anillo a través de un heteroátomo, a excepción de que -C(R^{7b}R^{7c})- corresponda a un grupo -CF₂, o

25 dos radicales R^{7b}/R^{7c}, junto con el átomo de carbono del anillo, pueden formar un carbociclo saturado de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, o un anillo de ciclopenteno, ciclohexeno, oxetano, tetrahidrofurano o tetrahidropirano,

30 en donde sus grupos metileno pueden estar sustituidos con 1-2 grupos alquilo C₁₋₃ o CF₃, y/o

sus grupos metileno, en la medida en que no estén unidos a un heteroátomo, pueden estar sustituidos con 1-2 átomos de fluoro, y

K^2 y K^3 ,

5 en cada caso independientemente uno de otro, significan un grupo $-CH_2-$, $-CHR^{8a}-$, $-CR^{8b}R^{8c}-$ o un grupo $-C(O)$, y en donde $R^{8a}/R^{8b}/R^{8c}$,

10 en cada caso independientemente uno de otro, significa un grupo alquilo C_{1-5} , que puede estar sustituido con 1-3 átomos de fluoro, un grupo hidroxialquilo C_{1-5} , alquilo C_{1-5} , o dos radicales R^{8b}/R^{8c} , junto con el átomo de carbono del anillo, pueden formar un carbociclo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, o un anillo de ciclopenteno, ciclohexeno, oxetano, tetrahydrofurano o tetrahidropirano,

15 en donde sus grupos metileno pueden estar sustituidos con 1-2 grupos alquilo C_{1-3} o CF_3 , y/o

sus grupos metileno, en la medida en que no estén unidos a un heteroátomo, pueden estar sustituidos con 1-2 átomos de fluoro,

20 con la condición de que un heteroátomo incorporado por R^{8b} o R^{8c} no pueda ser separado por sólo un átomo de carbono de X en la fórmula (I), y

en la fórmula (II) pueden estar presentes en total como máximo cuatro radicales seleccionados de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{8a} , R^{8b} y R^{8c} , y

25 X significa un átomo de oxígeno o azufre, un grupo sulfeno, sulfona, o un grupo NR^1 , en el que

R^1 significa un átomo de hidrógeno o

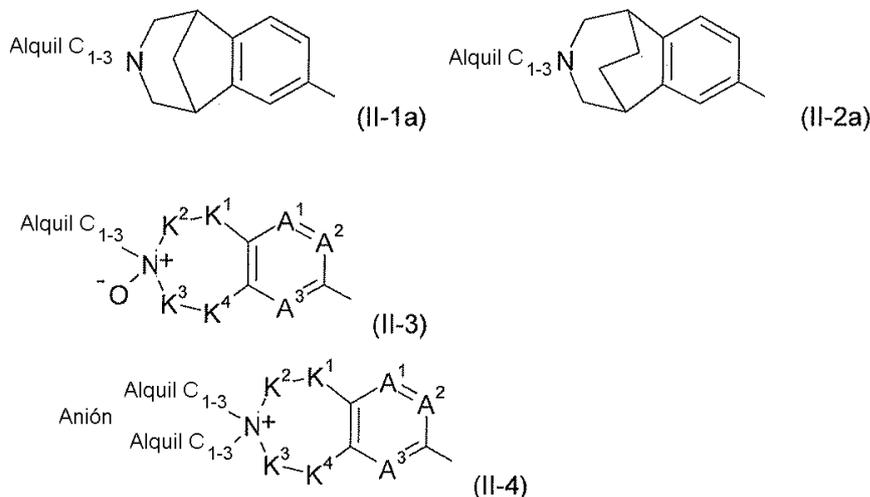
30 un grupo alquilo C_{1-5} , alquenal $C_{2-5}-CH_2$, alquínal $C_{2-5}-CH_2$, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquenal C_{4-6} , oxetan-3-ilo, tetrahydrofuran-3-ilo, bencilo, alquil C_{1-5} -carbonilo, trifluorometilcarbonilo, cicloalquil C_{3-6} -carbonilo, alquil C_{1-5} -sulfonilo, cicloalquil C_{3-6} -sulfonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-5} -aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-5})-aminocarbonilo, alquilo C_{1-5} -carbonilo, cicloalquilen C_{4-7} -iminocarbonilo,

5 en donde los grupos metileno y metilo que se encuentran en los grupos mencionados precedentemente pueden estar adicionalmente sustituidos con un grupo alquilo C₁₋₃, carboxi, alcoxi C₁₋₅-carbonilo o con un grupo hidroxilo, alquilo C₁₋₅, amino, alquil C₁₋₅-amino, dialquil C₁₋₅-amino o cicloalquilen C₄₋₇-imino, en la medida en que los grupos metileno o metilo no están unidos directamente a un heteroátomo del grupo O, N o S, y/o

10 uno a tres átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por átomos de fluoro, en la medida en que los grupos metileno o metilo no estén unidos directamente a un heteroátomo del grupo O, N o S,

15 y en el que A¹, A² y A³ en cada caso están definidos como se describe en la 1ª forma de realización, o

D representa uno de los cuatro grupos (II-1a), (II-2a), (II-3) o (II-4)



20 en la que los radicales A¹, A², A³, K¹, K², K³, K⁴ están definidos como arriba, y

Anión en (II-4) significa un fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, hidrógeno-sulfato, fosfato, hidrógeno-fosfato, benzoato, salicilato, succinato, citrato o tartrato,

y

R^3 significa un átomo de hidrógeno, y

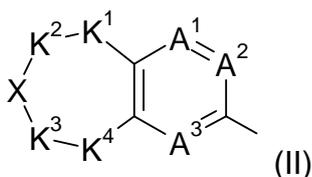
R^4 , R^5 y M en cada caso están definidos como se describe en la 1ª forma de realización,

sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

5 sales.

3. Compuestos de la fórmula general (I) según la reivindicación 1 ó 2, en los cuales

D representa un sistema de anillo bicíclico sustituido de la fórmula (II),



10 en el que

K1, K2, K3 y K4 están definidos como en la reivindicación 1 ó 2, y en donde

X significa un grupo NR^1 , en el que

R^1 significa un átomo de hidrógeno o

15 un grupo alquilo C_{1-5} , alquenil $C_{2-5}-CH_2$, alquiniil $C_{2-5}-CH_2$, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquenilo C_{4-6} ,

en donde los grupos metileno y metilo que se encuentran en los grupos mencionados precedentemente pueden estar adicionalmente sustituidos con un grupo alquilo C_{1-3} , carboxi, alcoxi C_{1-5} -carbonilo o con un grupo hidroxil, alquiloxi C_{1-5} , amino, alquil C_{1-5} -amino, dialquil C_{1-5} -amino o cicloalquilen C_{4-7} -imino, en la medida en que los grupos metileno o metilo no estén unidos directamente a un heteroátomo del grupo O, N o S, y/o

20

25

uno a tres átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por átomos de flúor, en la medida en que los grupos metileno o metilo no estén unidos directamente al átomo de nitrógeno,

30

y en el que

A^1 significa N o CR^{10} ,

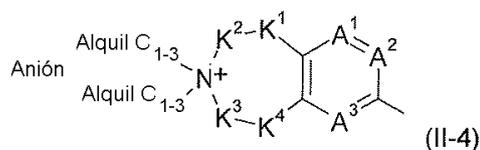
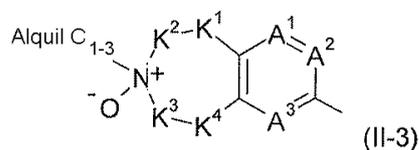
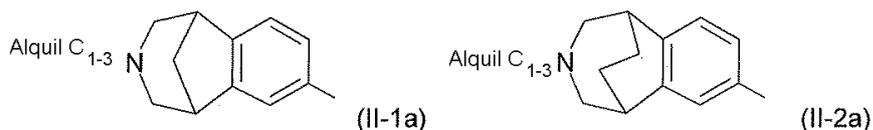
A^2 significa N o CR^{11} ,

A^3 significa N o CR^{12} ,

en donde R^{10} , R^{11} y R^{12} , en cada caso independientemente uno de otro,

5 significan un átomo de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo o un grupo alquilo C_{1-5} , CF_3 , un grupo ciano, carboxi, alquiloxi C_{1-5} -carbonilo, hidroxilo, alquiloxi C_{1-3} , CF_3O , CHF_2O , CH_2FO , o

D representa uno de los cuatro grupos (II-1a), (II-2a), (II-3) o (II-4)



10 en la que los radicales A^1 , A^2 , A^3 , K^1 , K^2 , K^3 , K^4 están definidos como arriba, y Anión en (II-4) puede seleccionarse del grupo fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, benzoato, salicilato, succinato, citrato y tartrato, y

R^3 , R^4 , R^5 y M están definidos en cada caso como en la reivindicación 1 ó 2, en

15 donde R^6 significa un átomo de hidrógeno, sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

4. Compuestos de la fórmula general (I) según una de las reivindicaciones 1 a 3, en los cuales

20 D, R^3 y M están definidos en cada caso como en una de las reivindicaciones 1 a 3, y

R^4 significa un grupo alqueno C_{3-6} o alquino C_{3-6} de cadena lineal o ramificada,

un grupo alquilo C_{1-6} de cadena lineal o ramificada,

en donde los átomos de hidrógeno del grupo alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada pueden estar eventualmente reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de fluro,

5 y en el que eventualmente uno a dos átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados, independientemente uno de otro, por un grupo cicloalquilo C₃₋₇, hidroxilo, alquiloxi C₁₋₅, fenilmetiloxi, fenetiloxi, carboxi-alquiloxi C₁₋₅, alquiloxi C₁₋₅-carbonil-alquiloxi C₁₋₅, alquiloxi C₁₋₅-alquiloxi C₂₋₅, alquil C₁₋₅-sulfanilo, alquil C₁₋₅-sulfinilo, alquil C₁₋₅-sulfonilo, carboxi, alquiloxi C₁₋₅-carbonilo,

10 aminocarbonilo, alquil C₁₋₅-aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₅)-aminocarbonilo, alquil C₁₋₅-aminocarboniloxi, di-(alquil C₁₋₅)-aminocarboniloxi, cicloalquilen C₄₋₇-iminocarbonilo, amino, alquil C₁₋₅-amino o di-(alquil C₁₋₅)-amino, alquil C₁₋₅-carbonilamino, trifluoroacetilamino, alquiloxi C₁₋₅-alquil C₁₋₅-carbonilamino,

15 fenilcarbonilamino, alquil C₁₋₅-aminocarbonilamino, di-(alquil C₁₋₅)-aminocarbonilamino, alquiloxi C₁₋₅-carbonilamino, fenilmetiloxi-carbonilamino, alquiloxi C₁₋₅-alquiloxi C₂₋₅-alquil C₁₋₂-carbonilamino, alquil C₁₋₅-sulfonilamino-, cicloalquil C₃₋₆-carbonil-amino, 4-morfolinocarbonilamino,

20 en donde los carbociclos y heterociclos en el anillo antes mencionados pueden estar sustituidos en cada caso con 1 a 4 grupos alquilo C₁₋₃ o alquil C₁₋₃-carbonilo, o en cada caso con 1 ó 2 grupos oxo, y/o

25 en donde los radicales fenilo y heteroarilo antes mencionados pueden estar reemplazados por 1 a 2 sustituyentes seleccionados de fluro, cloro, bromo, metilo, metoxi o trifluorometilo, o dos átomos de carbono vecinos de un anillo de fenilo pueden estar sustituidos con un grupo -CH₂-O-CH₂, y/o

30 en donde los grupos alquilo antes mencionados pueden estar sustituidos con un grupo ciano-alquiloxi C₁₋₅-carbonilo o carboxi,

en donde las amidas de ácido carboxílico o sulfónico antes mencionadas pueden estar eventualmente sustituidas en el

nitrógeno, adicionalmente, con un grupo alquilo C₁₋₅,
 un grupo fenilo, fenil-alquilo C₁₋₂, heteroaril-alquilo C₁₋₂ o heteroarilo
 enlazado a C, en donde el grupo heteroarilo se selecciona del grupo
 consistente en imidazolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, pirazolilo,
 5 tetrazolilo, bencimidazolilo, indolilo, pirimidinilo, pirazinilo, oxazolilo,
 1,2,4-triazolilo y piridinilo, y que en la parte de fenilo o heteroarilo puede
 estar eventualmente sustituido, una a dos veces, con sustituyentes
 iguales o diferentes, seleccionados de átomos de cloro o fluoro o grupos
 alquilo C₁₋₃, bencilo, hidroxilo, amino, CF₃-, CH₃O- o CHF₂O,

10 R⁵ significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₄ de cadena lineal o
 ramificada, en donde los átomos de hidrógeno de los grupos alquilo C₁₋₄
 de cadena lineal o ramificada pueden estar reemplazados, en su totalidad
 o en parte, con átomos de fluoro, o significa un grupo propargilo o alquiloxi
 C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, o

15 R⁴ y R⁵ junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman
 un grupo cicloalquilo C₅₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇,
 en donde uno de los grupos metileno de un grupo cicloalquilo C₄₋₇
 puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno o
 azufre o por un grupo -NH, -N(alquilo C₁₋₅), -N(alquil C₁₋₄-
 20 carbonilo), carbonilo, sulfinilo o un grupo sulfonilo, o dos grupos
 metileno directamente vecinos de un grupo cicloalquilo C₄₋₇ juntos
 pueden estar reemplazados por un grupo -C(O)NH,
 -C(O)N(alquilo C₁₋₅), -S(O)₂NH o -S(O)₂N(alquilo C₁₋₅),
 y/o en donde 1 a 2 átomos de carbono de un grupo cicloalquilo
 25 C₃₋₇ pueden estar sustituidos, eventualmente de forma
 independiente uno de otro, con en cada caso uno o dos átomos
 de fluoro o con uno o dos grupos alquilo C₁₋₅, o un grupo hidroxilo,
 alquiloxi C₁₋₅, formiloxi, amino, alquil C₁₋₅-amino, di-(alquil C₁₋₅)-
 amino, alquil C₁₋₅-carbonilamino, cicloalquil C₃₋₆-carbonilamino,
 30 nitrilo, carboxi, alquiloxi C₁₋₅-carbonilo, aminocarbonilo, alquil
 C₁₋₅-aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₅)-aminocarbonilo o cicloalquilen
 C₄₋₇-iminocarbonilo,
 con la condición de que esté excluido un grupo cicloalquilo C₃₋₇
 formado conjuntamente a base de R⁴ y R⁵,

en el que dos heteroátomos en el ciclo del grupo oxígeno y nitrógeno están separados uno de otro exactamente por un grupo $-\text{CH}_2$ eventualmente sustituido, y/o

5 en el que uno o los dos grupos metileno del ciclo, que están directamente unidos con el átomo de carbono, al que están unidos los radicales R^4 y R^5 , están reemplazados por un heteroátomo del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, y/o

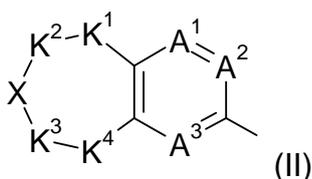
10 en el que un sustituyente unido al grupo cíclico, el cual se distingue porque un heteroátomo del grupo átomo de oxígeno, nitrógeno, azufre y fluoro está directamente unido al grupo cíclico, está separado de otro heteroátomo del grupo oxígeno, nitrógeno y azufre, a través de exactamente un grupo metileno eventualmente sustituido, y/o

15 en el que dos átomos en el anillo forman un enlace $-\text{O}-\text{O}$ o $-\text{S}-\text{O}$,

sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

5. Compuestos de la fórmula general (I) según una de las reivindicaciones 1 a 4, en los cuales

20 D representa un sistema de anillo bicíclico sustituido de la fórmula (II),



en el que

K^1 y K^4 ,

en cada caso independientemente uno de otro, significan un grupo $-\text{CH}_2$,

25 $-\text{CHR}^{7a}$ o un grupo $-\text{CR}^{7b}\text{R}^{7c}$, en donde

$\text{R}^{7a}/\text{R}^{7b}/\text{R}^{7c}$,

en cada caso independientemente uno de otro, significa un grupo alquilo C_{1-2}

30 o un grupo fenilo, que puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de un grupo nitro, amino, hidroxilo, metoxi, ciano, alquilo C_{1-5} o un átomo de fluoro, cloro o bromo,

K^2 y K^3

significa en cada caso un grupo $-CH_2$,

X significa un grupo NR^1 , en el que

R^1 significa un átomo de hidrógeno o

5 un grupo alquilo C_{1-5} , alqueni $C_{2-4}-CH_2$, alquini $C_{2-4}-CH_2$ o cicloalquilo C_{3-6} ,

10 en donde los grupos metileno y metilo que se encuentran en los grupos alquilo C_{2-5} precedentemente mencionados pueden estar sustituidos con uno a tres átomos de fluro, en la medida en que los grupos metileno o metilo no estén directamente unidos al átomo de nitrógeno,

y en el que

A^1 significa N o CR^{10} ,

15 A^2 significa N o CR^{11} ,

A^3 significa N o CR^{12} ,

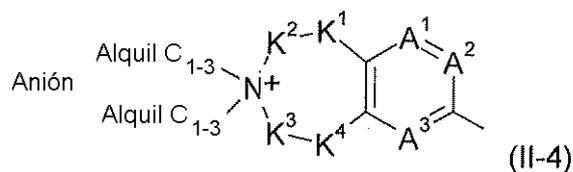
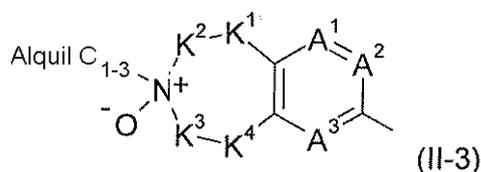
en donde R^{10} , R^{11} y R^{12} , en cada caso independientemente uno

de otro,

20 significan un átomo de hidrógeno, fluro o cloro, o un grupo alquilo C_{1-3} , CF_3 , hidroxi o CH_3O ,

o

D representa uno de los grupos (II-3) o (II-4)



en las que los radicales A1, A2, A3, K1, K2, K3, K4 están definidos como arriba, y el Anión en (II-4) puede seleccionarse del grupo fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, benzoato, salicilato, succinato, citrato o tartrato, y

5 R³ significa un átomo de hidrógeno,

R⁴ significa un grupo alqueno C₃₋₆ o alquino C₃₋₆ de cadena lineal o ramificada,

un grupo alquilo C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada,

10 en donde los átomos de hidrógeno del grupo alquilo C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada pueden estar eventualmente reemplazados, en parte, con hasta cuatro átomos de fluro,

y en el que eventualmente uno a dos átomos de hidrógeno, independientemente uno de otro, pueden estar reemplazados por un grupo cicloalquilo C₃₋₇, hidroxil, alquiloxi C₁₋₅, fenilmetiloxi, alquil

15 C₁₋₅-sulfanilo, alquil C₁₋₅-sulfonilo, carboxil, alquiloxi C₁₋₅-carbonilo, aminocarbonilo, alquil

C₁₋₅-aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₅)-aminocarbonilo, cicloalquilen C₄₋₇-iminocarbonilo, amino, alquil C₁₋₅-amino o di-(alquil C₁₋₅)-amino, alquil C₁₋₅-carbonilamino, carboxil-alquil C₁₋₅-carbonilamino o un grupo alquiloxi C₁₋₅-carbonil-alquil C₁₋₅-carbonilamino,

20 en donde los radicales fenilo antes mencionados pueden estar reemplazados por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de fluro, cloro, bromo, metilo, metoxil o trifluorometilo, o en

donde las amidas de ácido carboxílico antes mencionadas pueden estar sustituidas, eventualmente en el nitrógeno

25 adicionalmente con un grupo alquilo C₁₋₅,

un grupo fenilo, fenil-alquilo C₁₋₂, heteroaril-alquilo C₁₋₂ o heteroarilo enlazado a C, en donde el grupo heteroarilo se selecciona del grupo

30 consistente en imidazolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, bencimidazolilo, indolilo, pirimidinilo, pirazinilo, oxazolilo y

piridinilo, y que en la parte de fenilo o heteroarilo puede estar eventualmente sustituido, una a dos veces, con sustituyentes iguales o

diferentes, seleccionados de átomos de cloro o fluro o grupos alquilo C₁₋₃, CF₃, HO, CH₃O o CHF₂O,

R⁵ significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, un grupo propargilo o alquilo C₁₋₃, o

R⁴ y R⁵ junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquileo C₅₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇,

5 en donde uno de los grupos metileno de un grupo cicloalquilo C₄₋₇ puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno o azufre o por un grupo sulfonilo, o

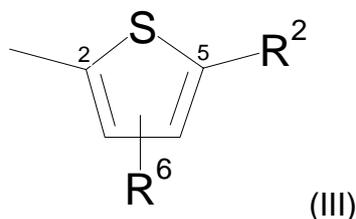
10 en donde 1 a 2 átomos de carbono de un grupo cicloalquilo C₃₋₇, eventualmente de forma independiente uno de otro, pueden estar sustituidos en cada caso con uno o dos átomos de fluro, o uno o dos grupos alquilo C₁₋₅, o un grupo hidroxilo, alquilo C₁₋₅, formilo, nitrilo, carboxi, alquilo C₁₋₅-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₅-aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₅)-aminocarbonilo o cicloalquilo C₄₋₇-iminocarbonilo,

15 con la condición de que esté excluido un grupo cicloalquilo C₃₋₇ formado conjuntamente a base de R⁴ y R⁵,

20 en el que uno de los grupos metileno del ciclo, que está directamente unido con el átomo de carbono al que están unidos los radicales R⁴ y R⁵, esté reemplazado por un átomo de oxígeno o azufre,

y

M representa un anillo de tiofeno conforme a la fórmula (III),



25 el cual está unido a través de la posición 2 al grupo carbonilo en la fórmula (I) y en la posición 5 está sustituido con R², en donde

R² significa un átomo de cloro o bromo o un grupo etinilo, y

R⁶ significa un átomo de hidrógeno,

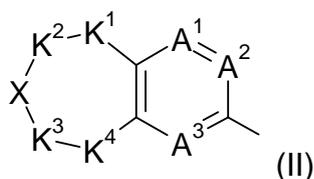
30 en donde los grupos alquilo, alqueno, alquino y alquilo contenidos en las definiciones precedentemente mencionadas, que presentan más de dos

átomos de carbono, en la medida en que no se mencione de otro modo, pueden ser de cadena lineal o ramificada, y los grupos alquilo en las radicales dialquilados precedentemente mencionados, por ejemplo los grupos dialquilamino, pueden ser iguales o diferentes,

5 sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

6. Compuestos de la fórmula general (I) según una de las reivindicaciones 1 a 5, en los cuales el radical

D representa un sistema de anillo bicíclico sustituido de la fórmula (II),



10 en el que

K¹ y K⁴,

en cada caso independientemente uno de otro, significan un grupo -CH₂,

-CHR^{7a} o un grupo -CR^{7b}R^{7c}, en donde

R^{7a}/R^{7b}/R^{7c},

15 en cada caso independientemente uno de otro, significa un grupo alquilo C₁₋₂,

K² y K³

significa en cada caso un grupo -CH₂,

X significa un grupo NR¹, en el que

20 R¹ significa un átomo de hidrógeno o

un grupo alquilo C₁₋₅ o cicloalquilo C₃₋₆,

en donde uno a tres átomos de hidrógeno de los

grupos metileno y metilo que se encuentran en los

grupos precedentemente mencionados pueden estar

25 sustituidos con átomos de fluro, en la medida en que los grupos metileno o metilo no estén

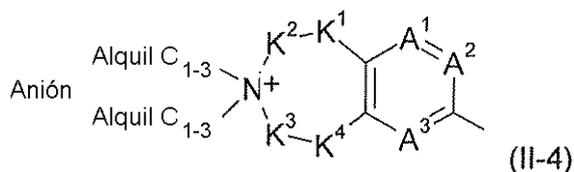
directamente unidos al átomo de nitrógeno,

y en el que

A¹ significa CR¹⁰,

30 A² significa CR¹¹,

- A³ significa CR¹²,
 en donde R¹⁰, R¹¹ y R¹², en cada caso independientemente
 uno
 de otro,
 5 significan un átomo de hidrógeno, fluoro o cloro, o un grupo
 alquilo C₁₋₃, CF₃, HO o CH₃O,
 o
 D representa el grupo (II-4)



- 10 en la que los radicales A1, A2, A3, K1, K2, K3, K4 están definidos como
 arriba, y el Anión en (II-4) puede seleccionarse del grupo fluoruro,
 cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, benzoato, salicilato,
 succinato, citrato o tartrato,
 15 sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus
 sales.
 7. Compuestos de la fórmula general (I) según una de las reivindicaciones
 1 a 6, en los cuales
 R⁴ ni R⁵ pueden significar un átomo de hidrógeno,
 20 sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus
 sales.
 8. Compuestos de la fórmula general (I) según una de las reivindicaciones
 1 a 6, en los cuales
 R⁴ y R⁵, junto con el átomo de carbono al que están unidos,
 25 forman un grupo cicloalquileo C₅₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇,
 en donde uno de los grupos metileno de un grupo cicloalquilo C₄₋₇
 puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno o azufre,
 con la condición de que esté excluido un grupo cicloalquilo

C₃₋₇ formado conjuntamente a base de R⁴ y R⁵,

en el que uno de los grupos metileno del ciclo, que está directamente unido con el átomo de carbono al que están unidos los radicales R⁴ y R⁵, esté reemplazado por un átomo de oxígeno o azufre,

5

sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

9. Los siguientes compuestos de la fórmula general (I) según la reivindicación 1:

10 amida de ácido 3-[(5-bromo-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-tetrahidrofuran-3-carboxílico,

amida de ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-tetrahidrofuran-3-carboxílico,

N-[1-(3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-1-metil-etil]-

15 amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

amida de ácido 5-etinil-N-[1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-tiofen-2-carboxílico,

N-[1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-

amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

20 N-[1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-

amida de ácido 5-bromo-tiofen-2-carboxílico,

N-[2-metoxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-

amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

amida de ácido 1-[(5-bromo-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-ciclopentan-1-carboxílico,

25

amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-ciclopentan-1-carboxílico,

amida de ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-tetrahidrotiofen-3-carboxílico,

30

amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-ciclobutan-1-carboxílico,

amida de ácido 1-[(5-bromo-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-ciclopent-3-en-1-carboxílico,

amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-N-(3-metil-2,3,4,5-

- tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-il)-ciclohexan-1-carboxílico,
N-[2-benciloxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico,
N-[2-benciloxi-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-
5 ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,
N-[2-hidroxi-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico,
N-[3-hidroxi-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido 5-bromo-tiofen-2-carboxílico,
10 *N*-[1-metil-3-dimetilaminocarbonil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,
N-[2-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,
15 *N*-[1-metil-1-(3,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,
N-{1-metil-1-[3-metil-5-(4-aminofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil]-etil}-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,
N-[2-etoxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-
20 amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,
N-[3-metoxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,
N-[2-isopropiloxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,
25 *N*-[3-benciloxi-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico,
amida de ácido 1-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-3,4-dimetoxi-*N*-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-il)-ciclopentan-1-carboxílico,
N-[C-(1-metil-pirazol-3-il)-C-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-
30 ilcarbamoil)-metil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,
N-[2-fenil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico,
N-[2-(furan-2-il)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico,

- N*-[2-(4-metoxifenil)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,
- N*-[2-(4-hidroxi-3-nitro-fenil)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,
- 5 *N*-[2-(4-hidroxi-fenil)-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico,
- N*-[2-ciclohexil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico,
- N*-[3-aminocarbonil-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-propil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico,
- 10 *N*-[2-acetilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico,
- N*-[2-benzoilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-bromo-tiofen-2-carboxílico,
- 15 *N*-[2-(2-hidroxicarbonil-etil)-carbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico,
- N*-[2-(2-hidroxicarbonil-etil)-carbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-
- 20 carboxílico,
- N*-[2-(4-metoxicarbonil-butil)-carbonilamino-1-(3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido (R)-5-cloro-tiofen-2-carboxílico,
- N*-[1-metil-1-(3,3-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepinio-7-ilcarbamoil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-carboxílico,
- 25 amida de ácido 3-[(5-cloro-tiofen-2-il)-carbonilamino]-*N*-(3,5-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-il)-tetrahidrofuran-3-carboxílico,
- así como sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.
- 30 10. Sales fisiológicamente compatibles de los compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 9.
11. Medicamento que contiene un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal fisiológicamente compatible según la reivindicación 10, eventualmente junto a una o varias sustancias de soporte y/o

agentes diluyentes inertes.

12. Uso de un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 9 o de una sal fisiológicamente compatible según la reivindicación 10 para la producción de un medicamento con un efecto inhibidor sobre el factor Xa y/o un efecto inhibidor sobre serina proteasas relacionadas.

13. Procedimiento para la preparación de un medicamento según la reivindicación 11, caracterizado porque, por vía no química, un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal fisiológicamente compatible según la reivindicación 10 se incorpora en una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes.