



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 641**

51 Int. Cl.:

C07D 223/16 (2006.01) **C07D 401/06** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) **C07D 403/06** (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) **C07D 417/06** (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01) **A61P 13/02** (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04729502 .7**

96 Fecha de presentación : **26.04.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1619185**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.01.2006**

54

Título: **Derivado de 4,4-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepina o sal del mismo.**

30

Prioridad: **28.04.2003 JP 2003-123032**
01.12.2003 JP 2003-401126

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.10.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.10.2011

73

Titular/es: **ASTELLAS PHARMA Inc.**
3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome
Chuo-ku, Tokyo 103-8411, JP

72

Inventor/es: **Koshio, Hiroyuki;**
Tsukamoto, Issei;
Kakefuda, Akio;
Akamatsu, Seijiro y
Saitoh, Chikashi

74

Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 366 641 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

Derivado de 4,4-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-Benzazepina o sal del mismo

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un medicamento, particularmente un nuevo derivado de 4,4-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-Benzazepina o una sal del mismo útil como un agente terapéutico para diabetes insípida central y nicturia y un medicamento que usa dicho compuesto como el principio activo.

10

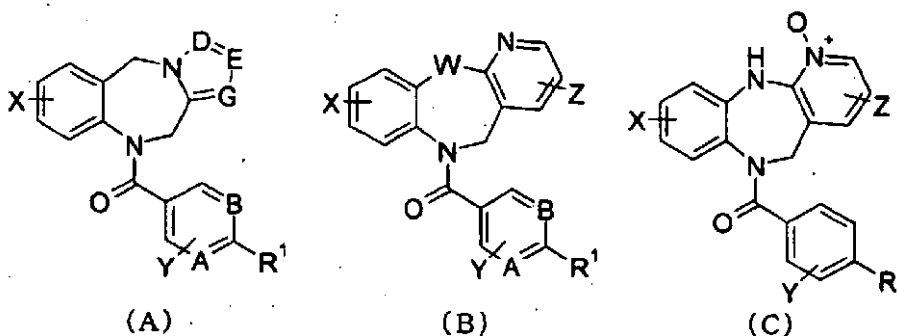
Antecedentes de la invención

La arginina vasopresina (AVP) es un péptido que consiste en 9 aminoácidos que se biosintetizan y secretan en el sistema hipotálamo-hipofisario. El receptor de AVP se clasifica en tres subtipos V_{1a} , V_{1b} y V_2 , y se conocen una acción de constricción mediada por receptor V_{1a} y una acción antidiurética mediada por receptor V_2 como las principales acciones farmacológicas de AVP en el sistema periférico. Como una muestra selectiva del receptor V_2 , se ha sintetizado una desmopresina peptídica (preparada delecionando el grupo amino de la cisteína de posición 1 de AVP y convirtiendo la arginina de la posición 8 en forma *d*) y se ha usado para el tratamiento de diabetes insípida central (Referencia no de Patente 1). Sin embargo, puesto que la biodisponibilidad de preparaciones orales de desmopresina es considerablemente baja, es necesaria una dosis alta para obtener su efecto. Por tanto, las preparaciones de desmopresina son caras y la generación de efectos secundarios basándose en la variación de absorción entre individuos se observa en algunos casos. En consecuencia, se ha dirigido el interés hacia el desarrollo de un agente antidiurético no peptídico que estimule selectivamente el receptor V_2 y tenga alta biodisponibilidad.

Por otro lado, acompañado por la diversificación del tratamiento médico y avance de la edad, el uso sencillo de un fármaco se ha vuelto poco común y, en muchos casos, se administran dos o más fármacos simultáneamente o intermitentemente. Sucede igual en el campo de agonistas del receptor AVP. Los fármacos se inactivan y se convierten en metabolitos sometiéndose a la acción de enzimas metabolizadoras de fármacos y la más importante de estas enzimas metabolizadoras de fármacos es el citocromo P450 (CYP). Existe una gran variedad de especies moleculares en CYP y cuando dos o más fármacos que se metabolizan por CYP de la misma especie molecular compiten en la enzima metabolizadora, se considera que experimentan una cierta inhibición metabólica, aunque varía dependiendo de la afinidad de los fármacos por CYP. Como resultado, se expresa un aumento de concentración en sangre, prolongación de semivida de sangre e interacciones farmacológicas similares.

Tales interacciones farmacológicas son acciones no deseables excepto en el caso en el que se usen dirigidas a la acción aditiva o acción sinérgica, debido a que en ocasiones provocan efectos secundarios inesperados. Por lo tanto, se ha dirigido el interés hacia la creación de un medicamento que tenga una afinidad baja por CYP y una pequeña posibilidad de provocar interacciones farmacológicas.

Hasta el momento, los compuestos tricíclicos representados por una fórmula general (A), una fórmula general (B) y una fórmula general (C) se conocen como compuestos no peptídicos que son agonistas selectivos del receptor V_2 y muestran acción antidiurética (Referencia de Patente 1, Referencia de Patente 2, Referencia de Patente 3)

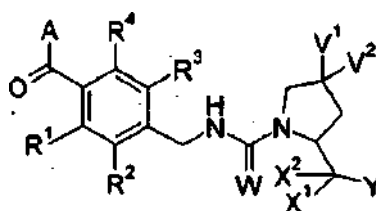


45

(Véanse dichas referencias de patente para indicios en las fórmulas.)

Además, un derivado de azepina condensado representado por una fórmula general (D) se conoce como un agonista selectivo del receptor V_2 (Referencia de Patente 4).

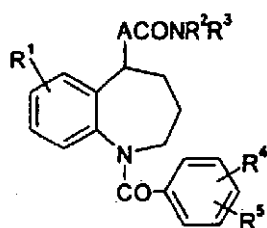
50



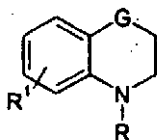
(D)

(Véase dicha referencia de patente para indicios en la fórmula.)

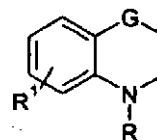
- 5 Además, los derivados de benzazepina representados por una fórmula general (E) (Referencia de Patente 5, Referencia de Patente 6) y compuestos de anillo benzo-hetero representados por una fórmula general (F) o una fórmula general (G) (Referencia de Patente 7, Referencia de Patente 8, Referencia de Patente 9) se conocen como agonistas selectivos del receptor V_2 .



(E)



(F)



(G)

10

(Véanse dichas referencias de patente para indicios en las fórmulas.)

- 15 Sin embargo, no hay ninguna descripción de ninguna de estas referencias de patente con respecto al derivado de 4,4-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepina de la invención.

Además, aunque el derivado de 4,4-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepina que tiene antagonismo para el receptor de AVP o el receptor de oxitocina es conocido, no se sabe nada acerca de su relación con la acción agonista del receptor de V_2 , diabetes insípida central y nocturia (Referencia de Patente 10, Referencia de Patente 11, Referencia de Patente 12). En este sentido, la Referencia de Patente 10 y la Referencia de Patente 12 no desvelan el derivado de 4,4-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepina de la invención en el que CF_3 o halógeno está sustituido para el benzoilo de la posición 2 que sustituye a la posición 1 de la benzazepina. Además, la Referencia de Patente 11 solo desvela un compuesto en el que un anillo aromático está unido directamente a un grupo heteroarilo que está unido al carbonilo que sustituye a la posición 1 de la benzazepina, pero no desvela el derivado de 4,4-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepina de la invención en el que el anillo que está unido al carbonilo que sustituye a la posición 1 de la benzazepina tiene -O-, -S-, -NH- o un grupo sustituyente que contiene -N(alquil inferior)-.

En dicha situación, se ha dirigido un gran interés al desarrollo de un agente antidiurético no peptídico que tenga una elevada biodisponibilidad, con el propósito de tratar la diabetes insípida central y/o la nocturia.

[Referencia no de Patente 1] Journal of Japan Endocrine Society, 54, 676 - 691, 1978

[Referencia de Patente 1] Publicación Internacional N° 99/06409

[Referencia de Patente 2] Publicación Internacional N° 99/06403

35 [Referencia de Patente 3] Publicación Internacional N° 00/46224

[Referencia de Patente 4] Publicación Internacional N° 01/49682

[Referencia de Patente 5] Publicación Internacional N° 97/22591

[Referencia de Patente 6] Patente Japonesa N° 2926335

[Referencia de Patente 7] Patente Japonesa N° 3215910

40 [Referencia de Patente 8] Publicación de Patente Japonesa JP-A-11-349570

[Referencia de Patente 9] Publicación de Patente Japonesa JP-A-2000-351768

[Referencia de Patente 10] Publicación Internacional N° 95/06035

[Referencia de Patente 11] Publicación Internacional N° 98/39325

[Referencia de Patente 12] Publicación de Patente Japonesa JP-A-9-221475

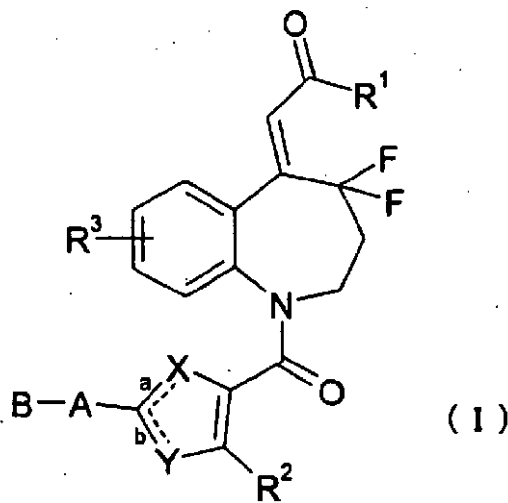
45

Divulgación de la Invención

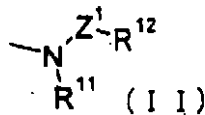
5 Los presentes inventores han realizado intensos estudios sobre un compuesto que tenga acción agonista del receptor V₂, del que pueda esperarse eficacia para diabetes insípida central y/o nocturia, y descubrieron que un nuevo derivado de 4,4-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepina tiene dicho efecto excelente, por lo que realizaron la invención. Además, se descubrió que el compuesto de la invención tiene una actividad inhibidora notablemente baja después la metabolización del fármaco por las enzimas CYP3A4 y CYP2C9 en comparación con los derivados de benzazepina conocidos convencionalmente que tienen acción agonista del receptor V₂.

10 Es decir, de acuerdo con la invención, se proporciona un nuevo derivado de 4,4-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepina representado por la siguiente fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que es útil como un agente terapéutico para la diabetes insípida central y/o la nocturia; y un medicamento que usa uno cualquiera de estos compuestos como principio activo; particularmente, el medicamento mencionado anteriormente que es un agonista del receptor V₂ de arginina vasopresina; y el medicamento mencionado anteriormente que es un agente para tratar la nocturia o un agente para tratar la diabetes insípida central.

15



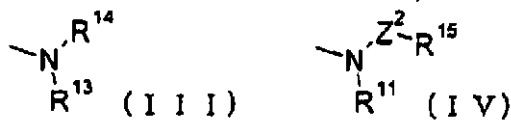
20 R¹: un grupo representado por una fórmula (II),



en la que,

25 Z¹: enlace sencillo, alquileo inferior o -alquileo inferior-C(=O)-,
 R¹¹: alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, -O-alquilo inferior, -CO₂H, -CO₂-alquilo inferior y carbamoilo que puede estar sustituido con uno o dos alquilos inferiores, o -H,
 30 R¹²: (1) cuando Z¹ representa un enlace sencillo o alquileo inferior, -H, -OH, -O-alquilo inferior, -CO₂H, -CO₂-alquilo inferior, carbamoilo que puede estar sustituido con uno o dos alquilos inferiores, arilo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los grupos sustituyentes mostrados en los siguientes (a) a (h), cicloalquilo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los grupos sustituyentes mostrados en los siguientes (a) a (h), anillo hetero aromático que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los grupos sustituyentes mostrados en los siguientes (a) a (h) o anillo hetero no aromático que puede estar sustituido
 35 con uno o más grupos seleccionados entre los grupos sustituyentes mostrados en los siguientes (a) a (h),

(2) cuando Z¹ representa -alquileo inferior-C(=O)-,
 un grupo representado por la fórmula (III) o una fórmula (IV),



en la que,

Z²: enlace sencillo o alqueno inferior,

5 R¹⁵: -H, -OH, -O-alquilo inferior, -CO₂H, -CO₂-alquilo inferior, carbamoilo que puede estar sustituido con uno o dos alquilo inferiores,

arilo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los grupos sustituyentes mostrados en los siguientes (a) a (h), cicloalquilo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los grupos sustituyentes mostrados en los siguientes

10 (a) a (h), anillo hetero aromático que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los grupos sustituyentes mostrados en los siguientes (a) a (h) o anillo hetero no aromático que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los grupos sustituyentes mostrados en los siguientes (a) a (h),

15 R¹³, R¹⁴: junto con el átomo de nitrógeno no adyacente, grupo amino cíclico no aromático que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los grupos sustituyentes mostrados en los siguientes (a) a (h),

R²: CF₃ o halógeno,

R³: H o halógeno,

a: un enlace sencillo,

20 b: un doble enlace,

-X-: -CH=CH-,

-Y-: -CH-,

-A-: -O-, -S-, -NH- o -N(alquilo inferior),

25 B: alquilo inferior, alqueno inferior o alquino inferior, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los grupos sustituyentes mostrados en los siguientes (a) a (g); o cicloalquilo o arilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los grupos sustituyentes mostrados en los siguientes (a) a (h), donde los sustituyentes (a) a (h) son como se indica a continuación:

30 (a) halógeno,

(b) -OH, -O-R^Z, -O-arilo, -OCO-R^Z, oxo (=O),

(c) -SH, -S-R^Z, -S-arilo, -SO-R^Z, -SO-arilo, -S₄-R^Z, -SO₂-arilo, sulfamoilo que puede estar sustituido con 1 ó 2 R^Z,

35 (d) amino que puede estar sustituido con 1 ó 2 R^Z, -NHCO-R^Z, -NHCO-arilo, -NHSO₂-R^Z, -NHSO₂-arilo, nitro, (e)-CHO, -CO-R^Z, -CO₂H, -CO₂-R^Z, carbamoilo que puede estar sustituido con 1 ó 2 R^Z, ciano,

(f) arilo o cicloalquilo que puede estar sustituido respectivamente con uno o más grupos seleccionados entre la clase que consiste en -OH, -O-alquilo inferior, amino que puede estar sustituido con 1 ó 2 alquilo inferior, carbamoilo que puede estar sustituido con 1 ó 2 alquilo inferior, arilo, anillo hetero aromático, halógeno y R^Z,

40 (g) anillo hetero aromático o anillo hetero no aromático que puede estar sustituido respectivamente con uno o más grupos seleccionados entre la clase que consiste en -OH, -O-alquilo inferior, amino que puede estar sustituido con 1 ó 2 alquilo inferior, carbamoilo que puede estar sustituido con 1 ó 2 alquilo inferior, arilo, anillo hetero aromático, halógeno y R^Z,

45 (h) alquilo inferior o alqueno inferior que puede estar sustituido respectivamente con uno o más grupos seleccionados entre los grupos sustituyentes mostrados en los (a) a (g) mencionados anteriormente, y

R^Z: alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre la clase que consiste en -OH, -O-alquilo inferior, amino que puede estar sustituido con 1 ó 2 alquilo inferior, carbamoilo que puede estar sustituido con 1 ó 2 alquilo inferior, arilo, anillo hetero aromático y halógeno.

50 El compuesto de la invención tiene una característica química estructural en que tiene un grupo difluoro sobre el átomo de carbono del anillo adyacente al átomo de carbono del anillo de benzazepina donde un grupo metilideno sustituido está sustituido, que es completamente diferente de las estructuras de agonistas selectivos del receptor V₂ conocidos convencionalmente. En este sentido, ya que el compuesto de la invención tiene un grupo difluoro, el doble enlace conjugado con el grupo carbonilo no está isomerizado, de forma que tiene suficiente estabilidad dentro de un organismo.

55 Es particularmente deseable un nuevo derivado de 4,4-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepina representado por la fórmula general (I) mencionada anteriormente, en la que -A- es -O-, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60

Lo más deseable es un nuevo derivado de 4,4-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepina representado por la fórmula general (I) mencionada anteriormente, en la que -A- es -O-: y -B es alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos mostrados en los (a) a (g) mencionados anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Entre ellos, es particularmente deseable un nuevo derivado de 4,4-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepina en el que R² es trifluorometilo; y R³ es -H o -F, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,.

Los compuestos particularmente deseables entre estos compuestos son compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo de compuestos P y un grupo de compuestos Q, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y entre ellos se prefieren los compuestos seleccionados entre el grupo de compuestos P, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En este caso, el "grupo de compuestos P" es un grupo que consiste en

(2Z)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-{4,4,7-trifluoro-1-[4-{{(2R)-2-fluoropropil}oxi}-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilideno}acetamida,
 (2Z)-N-(2-hidroxietyl)-2-{4,4,7-trifluoro-1-[4-{{(2S)-2-fluoropropil}oxi}-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilideno}acetamida,
 (2Z)-N-(2-hidroxietyl)-2-{4,4,7-trifluoro-1-[4-{{(2R)-2-fluoropropil}oxi}-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilideno}acetamida,
 (2Z)-2-{4,4-difluoro-1-[4-{{(2R)-2-fluoropropil}oxi}-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilideno}-N-[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]acetamida,
 3-[[{(2Z)-2-{4,4,7-trifluoro-1-[4-{{(2R)-2-fluoropropil}oxi}-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilideno}acetil)amino]propanamida, y
 (2Z)-N-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]-2-{4,4,7-trifluoro-1-[4-{{(2R)-2-fluoropropil}oxi}-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilideno}acetamida, y el "grupo de compuestos Q" es un grupo que consiste en
 (2Z)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-{4,4,7-trifluoro-1-[4-{{(2S)-2-fluoropropil}oxi}-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilideno}acetamida,
 (2Z)-2-{1-[4-(2,2-difluoropropoxi)-2-(trifluorometil)benzoil]-4,4-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilideno}-N-(2-hidroxietyl)acetamida,
 (2Z)-2-{4,4-difluoro-1-[4-{{(2S)-2-fluoropropil}oxi}-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilideno}-N-(2-hidroxietyl)acetamida,
 (2Z)-2-{4,4-difluoro-1-[4-{{(2R)-2-fluoropropil}oxi}-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilideno}-N-(2-hidroxietyl)acetamida,
 (2Z)-2-{1-[4-(2,2-difluoropropoxi)-2-(trifluorometil)benzoil]-4,4,7-trifluoro-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilideno}-N-(2-hidroxietyl)acetamida,
 (2Z)-N-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]-2-{4,4,7-trifluoro-1-[4-propoxi-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilideno}acetamida,
 (2Z)-2-{4,4-difluoro-1-[4-{{(2S)-2-fluoropropil}oxi}-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilideno}-N-[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]acetamida,
 (2Z)-2-{4,4-difluoro-1-[4-{{(2R)-2-fluoropropil}oxi}-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilideno}-N-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]acetamida,
 3-[[{(2Z)-2-{4,4,7-trifluoro-1-[4-{{(2S)-2-fluoropropil}oxi}-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilideno}acetil)amino]propanamida,
 (2Z)-N-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]-2-{4,4,7-trifluoro-1-[4-{{(2S)-2-fluoropropil}oxi}-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilideno}acetamida,
 3-[[{(2Z)-2-{1-[4-(2,2-difluoropropoxi)-2-(trifluorometil)benzoil]-4,4,7-trifluoro-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilideno}acetil)amino]propanamida,
 (2Z)-2-{4,4-difluoro-1-[4-propoxi-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilideno}-N-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]acetamida, y
 (2Z)-2-{4,4-difluoro-1-[4-propoxi-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilideno}-N-[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]acetamida.

En este sentido, con respecto a R¹, es deseable el grupo representado por la fórmula (II) mencionada anteriormente o la fórmula (III) mencionada anteriormente; es más deseable el grupo representado por la fórmula (U) mencionada anteriormente, en la que Z¹ es un enlace sencillo, R¹² es -H y R¹¹ es alquilo inferior que puede estar sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en -OH, -O-alquilo inferior, -CO₂H -CO₂-alquilo inferior y carbamoilo que puede estar sustituido con uno o dos alquilos inferiores; y es particularmente deseable el grupo representado por la fórmula (II) mencionada anteriormente, en la que Z¹ es un enlace sencillo, R¹² es -H y R¹¹ es alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados entre un grupo que consiste en -OH y carbamoilo.

Además, con respecto a R², es deseable trifluorometilo o cloro; y es particularmente deseable trifluorometilo.

Además, con respecto a R³, es deseable -H o flúor; y es particularmente deseable -H o 7-fluoro.

Además, con respecto a a, b, -X- y -Y-, es deseable que a sea un enlace sencillo, b sea un doble enlace, -X- sea -CH-CH-, e Y sea CH.

5 Además, -O- es deseable como A-.

Además, con respecto a -B, es deseable alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos mostrados en los (a) a (g) mencionados anteriormente; y es particularmente deseable alquilo inferior que puede estar sustituido con F.

Lo siguiente describe adicionalmente el compuesto de la invención.

De acuerdo con la invención, el "alquilo inferior" se refiere a un grupo monovalente de cadena de carbonos C₁₋₆ lineal o ramificada, y sus ejemplos ilustrativos incluyen metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo, e isopropilo, terc-butilo y sus isómeros estructurales de este tipo, preferiblemente un alquilo C₁₋₄ metilo, etilo, propilo, butilo e isobutilo.

El "alquileo inferior" se refiere a un grupo divalente de cadena de carbonos C₁₋₆ lineal o ramificada, y sus ejemplos ilustrativos incluyen metileno, etileno, trimetileno, metilmetileno, metiletileno, dimetilmetileno y similares.

El "alqueno inferior" significa un grupo monovalente de cadena de carbonos C₂₋₆ lineal o ramificada que tiene al menos un doble enlace, y sus ejemplos ilustrativos incluyen vinilo, alilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 1-hexenilo y 3-hexenilo, 2-metilalilo y sus isómeros estructurales de este tipo, de los cuales son preferibles alilo y 2-metil-1-propen-3-ilo.

El "alquino inferior" se refiere a un grupo monovalente de cadena de carbonos C₂₋₆ lineal o ramificada que tiene al menos un triple enlace, y sus ejemplos ilustrativos incluyen etinilo, propargilo, 1-butinilo, 3-butinilo, 1-hexinilo, y 3-hexinilo, 3-metil-1-butinilo y sus isómeros estructurales de este tipo, de los que son preferibles propargilo y 1-butin-4-ilo.

El "cicloalquilo" se refiere a un grupo monovalente de anillo hidrocarburo no aromático C₃₋₈ que puede tener un enlace parcialmente insaturado, y sus ejemplos ilustrativos incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclooctilo, ciclohexenilo, ciclooctanodienilo y similares.

El "arilo" se refiere a un grupo monovalente de anillo hidrocarburo aromático, C₆₋₁₄, de monocíclico a tricíclico, y sus ejemplos ilustrativos incluyen fenilo, naftilo y similares, de los cuales se prefiere fenilo.

El "anillo hetero aromático" se refiere a un grupo monovalente de anillo aromático de monocíclico a tricíclico que tiene un heteroátomo o heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno, azufre o similares, y sus ejemplos ilustrativos incluyen piridilo, tienilo, furilo, pirazinilo, piridazinilo, tiazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, pirrolilo, oxazolilo, isotiazolilo, isooxazolilo, imidazolilo y similares, de los que se prefiere piridilo.

El "anillo no heteroaromático" se refiere a un grupo monovalente de anillo de 5 a 7 miembros que tiene un heteroátomo o heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno, azufre o similares, que puede tener un enlace parcialmente insaturado y puede estar condensado con un anillo hetero arilo o aromático, y sus ejemplos ilustrativos incluyen pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, azepinilo, morfonilo, tiomorfonilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo y similares, de los cuales se prefieren pirrolidinilo, piperidinilo y morfonilo.

El "grupo amino cíclico no aromático" se refiere a un grupo monovalente de amina cíclica no aromática de 3 a 10 miembros, preferiblemente amina cíclica no aromática de de 5 a 7 miembros, que tiene opcionalmente nitrógeno, oxígeno o azufre, y que puede tener un enlace parcialmente insaturado, y sus ejemplos ilustrativos incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, azepinilo, morfonilo, tiomorfonilo, piperazinilo, pirazolidinilo, dihidropirrolilo y similares, de los cuales se prefieren pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfonilo.

El "halógeno" se refiere a un grupo monovalente de átomo de halógeno, y sus ejemplos ilustrativos incluyen flúor, cloro, bromo, yodo y similares.

Dependiendo del tipo de grupos sustituyentes, los compuestos de la invención representados por la fórmula general (I) en algunas ocasiones contienen un átomo de carbono asimétrico, y pueden estar presentes isómeros ópticos basados en ellos. Todas las mezclas y aislados de estos isómeros ópticos se incluyen en la invención. Además, en algunos casos están presentes tautómeros en los compuestos de la invención, y aislados o mezclas de estos isómeros se incluyen en la invención.

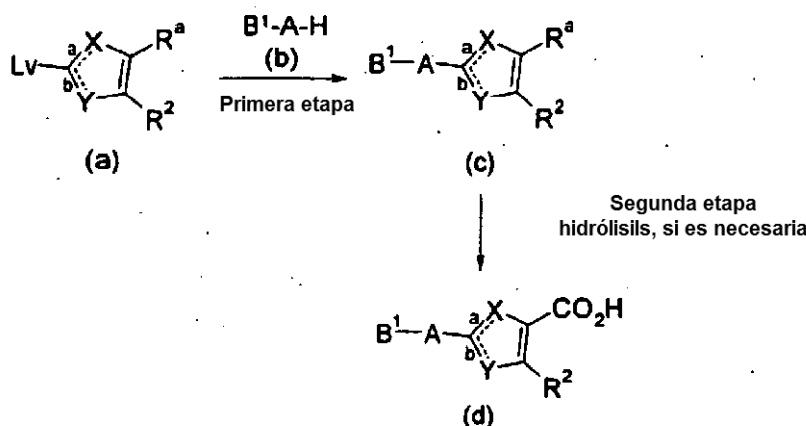
Además, los compuestos de la invención en algunos casos forman sales, y dichas sales se incluyen en la invención con la condición de que sean sales farmacéuticamente aceptables. Sus ejemplos ilustrativos incluyen sales de adición de ácidos con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido

fosfórico y similares, ácidos inorgánicos o con ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido aspártico, ácido glutámico y similares, ácidos orgánicos, sales con bases inorgánicas incluyendo sodio, potasio, calcio, magnesio y metales similares o con metilamina, etilamina, etanolamina, lisina, ornitina y bases orgánicas similares, sales de amonio y similares. Además, diversos hidratos, solvatos y sustancias que tienen polimorfismo de los compuestos de la invención y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también se incluyen en la invención.

(Métodos de producción)

Los compuestos de la invención y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden producirse empleando diversos métodos de síntesis conocidos habitualmente, haciendo uso de características basadas en sus núcleos básicos o el tipo de grupos sustituidos. Los métodos de producción típicos se ejemplifican a continuación. En este sentido, dependiendo del tipo de grupo funcional, en algunas ocasiones es eficaz, en vista de las técnicas de producción, reemplazar dicho grupo funcional por un grupo protector apropiado, concretamente un grupo que se convierta fácilmente en dicho grupo funcional, en una etapa de los materiales a los intermedios. Después de ello, el compuesto de interés puede obtenerse retirando el grupo protector según lo demande la ocasión. Los ejemplos de dicho grupo funcional incluyen un grupo hidroxilo, grupo carboxi, grupo amino y similares, y los grupos protectores descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis (3ª Edición)" editado por Greene and Wuts, que pueden ejemplificarse como sus grupos protectores que pueden usarse opcionalmente en respuesta a las condiciones de reacción.

<Método de producción de intermedios>



(En el esquema de reacción, R², a, b, X, Y y A son como se han definido anteriormente; Lv representa un grupo saliente; B¹ representa el B mencionado anteriormente o un grupo protector del grupo hidroxilo, grupo amino o grupo sulfanilo; R^a representa un grupo carboxilo, un grupo alquil inferior-oxicarbonilo o un grupo ciano. Esto mismo se aplicará en lo sucesivo en el presente documento.)

Este método de producción es un método en el que el compuesto (c) se produce sustituyendo el grupo saliente Lv del compuesto (a) por el compuesto (b), y después el compuesto (d) se produce a partir de él realizando la hidrólisis del mismo según lo demande la ocasión.

(Primera etapa)

Los ejemplos del grupo saliente Lv en el compuesto (a) incluyen flúor, cloro, metanosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi y trifluorometanosulfoniloxi, de los cuales se prefieren flúor, cloro y metanosulfoniloxi.

La reacción puede realizarse desde temperatura ambiente hasta calentamiento a reflujo usando el compuesto (a) y el compuesto (b) en cantidades equimolares o uno de ellos en una cantidad en exceso, sin disolvente o en un disolvente inerte a la reacción tal como benceno, tolueno, xileno o similar, tal como hidrocarburos aromáticos; éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), dioxano o éteres similares; diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo o hidrocarburos halogenados similares; N,N-dimetilformamida (DMF); dimetilacetamida (DMA); N-metilpirrolidona; dimetilsulfóxido (DMSO); acetato de etilo (EtOAc) o ésteres similares; acetonitrilo o similares, o en metanol (MeOH), etanol (EtOH), 2-propanol (iPrOH) o alcoholes similares. Dependiendo del compuesto, en algunos casos es ventajoso realizar la reacción en presencia de una base orgánica (preferiblemente trietilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina, piridina o 4-(N,N-dimetilamino)piridina) o una base de sal de metal (preferiblemente carbonato

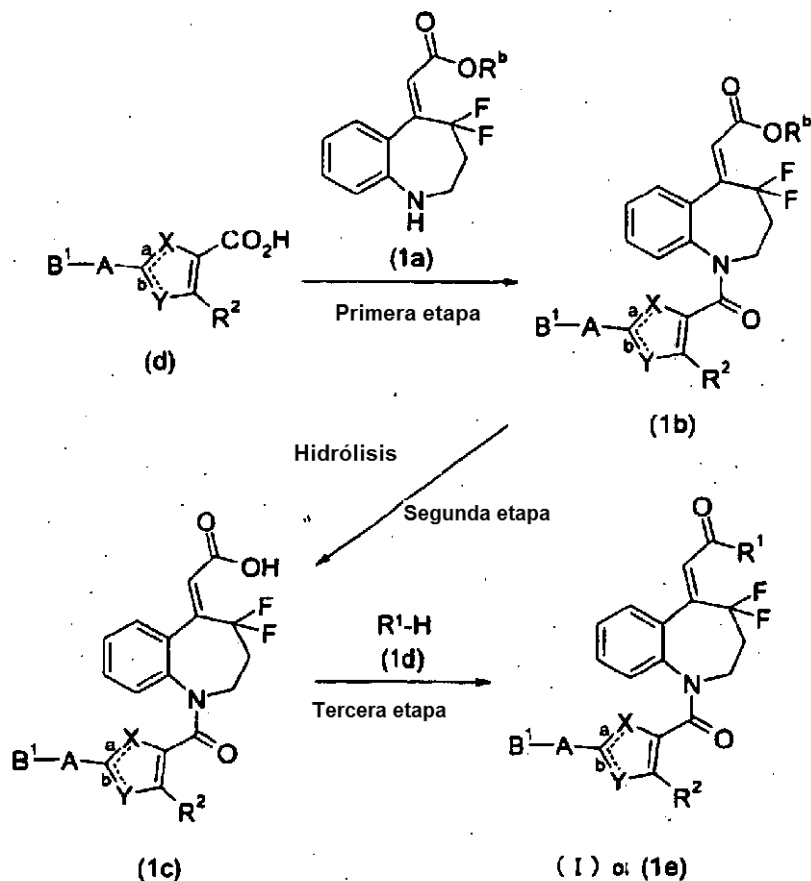
potásico, carbonato de cesio, hidróxido sódico o hidruro sódico).

(Segunda etapa)

5 La reacción puede realizarse tratando el compuesto (c) con refrigeración a calentamiento a reflujo, en un disolvente inerte a la reacción, tal como un hidrocarburo aromático, un éter, un hidrocarburo halogenado, un disolvente alcohólico, DMF, DMA, DMSO, piridina, agua o similares en presencia de ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácidos minerales similares, ácido fórmico, ácido acético o ácidos orgánicos similares o hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de cesio, amoniaco o una base similar.

10

<Primer método de producción >



15 (En el esquema de reacción, R^1 es como se ha definido anteriormente, y R^b representa un alquilo inferior. Esto mismo se aplicará en lo sucesivo en el presente documento.)

20 Este método de producción es un método en el que un compuesto (1 b) se produce por condensación del compuesto (d) producido en el método de producción de intermedios mencionado anteriormente con un compuesto (1a), un compuesto (1c) se produce por hidrólisis del anterior y después el producto se condensa con un compuesto (1d), produciendo de esta manera el compuesto (I) de la invención en el que B^1 es B o un compuesto (1 e) en el que B^1 es un grupo hidroxilo, un grupo amino o un grupo sulfanilo.

25 (Primera etapa)

30 El compuesto (d) puede usarse en la reacción en forma de ácido libre, pero su derivado reactivo también puede usarse en la reacción. Los ejemplos del derivado reactivo del compuesto (d) incluyen éster metílico, éster etílico, éster terc-butílico o ésteres generales similares; cloruro de ácido, bromuro de ácido o haluro de ácido similar; azida ácida; éster activo con N-hidroxibenzotriazol, p-nitrofenol, N-hidroxisuccinimida o similares; anhídrido de ácido simétrico; anhídrido de ácido mixto con haluro de carbonato de alquilo o un alquil éster del ácido halocarboxílico similar, haluro de pivaloilo, cloruro del ácido p-toluenosulfónico o similar; anhídrido de ácido mixto tal como un sistema de ácido fosfórico mezclado con anhídrido ácido obtenido por reacción con cloruro de difenilfosforilo y N-metilmorfolina y similares.

Cuando se deja que el compuesto (d) experimente la reacción en forma de ácido libre, o se deja que un éster activo experimente la reacción sin aislamiento, es deseable usar un agente de condensación tal como dicitohexilcarbodiimida (DCC), 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (CDI), difenilfosforil azida (DPPA), cianuro de dietilfosforilo, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil-aminopropil)carbodiimida (WSCD) o similar.

5 De acuerdo con la invención, un método de cloruro de ácido, son particularmente convenientes un método en el que la reacción se realiza en coexistencia de un agente de esterificación activo y un agente de condensación y un método en el que un éster general se trata con amina, debido a que el compuesto de la invención puede obtenerse de forma convencional y sencilla.

10 Aunque varía dependiendo del derivado reactivo y del agente de condensación que se usen, la reacción se realiza con refrigeración, con refrigeración a temperatura ambiente o en condiciones de temperatura ambiente a calentamiento, en un disolvente inerte a la reacción tal como un hidrocarburo halogenado, un hidrocarburo aromático, un éter, un éster, acetonitrilo, DMF, DMSO o similares.

15 En este sentido, en algunos casos es ventajoso que la reacción se desarrolle suavemente para usar el compuesto (1a) en una cantidad en exceso a la hora de realizar la reacción, o realizar la reacción en presencia de una base tal como N-metilmorfolina, trimetilamina, trietilamina, diisopropilamina, N,N-dimetilanilina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, picolina, rutidina o similares. Además, puede usarse una sal que consiste en clorhidrato de piridina, p-toluenosulfonato de piridina, clorhidrato de N,N-dimetilanilina o una base débil similar y un ácido fuerte. También puede usarse piridina como disolvente.

20 Particularmente, es adecuado realizar la reacción en acetonitrilo, DMF o un disolvente similar en presencia de piridina, N,N-dimetilanilina o una base similar o clorhidrato de piridina o una sal similar.

25 (Segunda etapa)

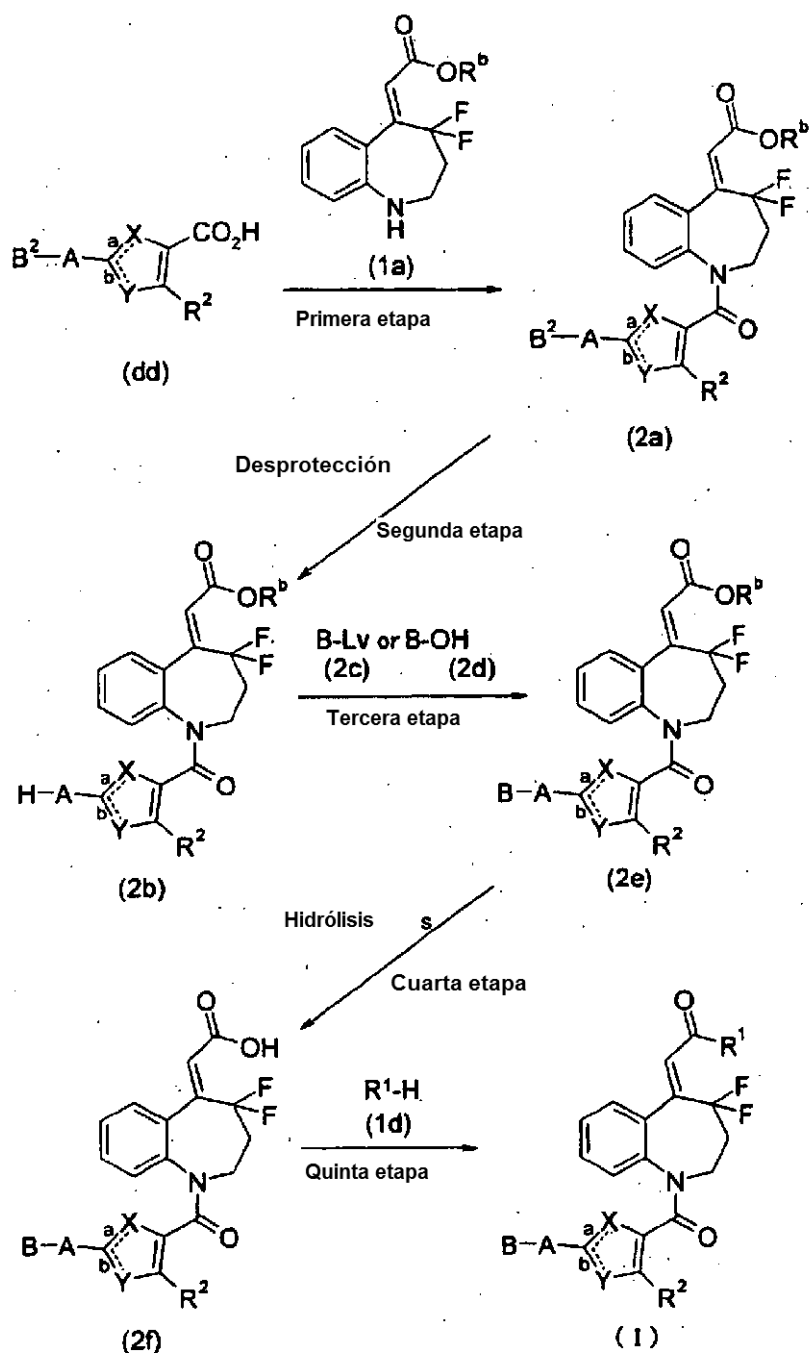
La reacción puede realizarse de acuerdo con la segunda etapa del método de producción de intermedios.

30 (Tercera etapa)

La reacción puede realizarse de acuerdo con la primera etapa del primer método de producción.

35 El compuesto (1e) puede prepararse en el compuesto (I) de la invención retirando el grupo protector según lo demande la ocasión o introduciendo adicionalmente una cadena lateral necesaria de acuerdo con un método general. La introducción de la cadena lateral necesaria también puede realizarse de acuerdo con la tercera etapa del siguiente segundo método de producción.

<Segundo método de producción >



5 (En el esquema de reacción, B^2 es un grupo protector del grupo hidroxilo, grupo amino o grupo sulfanilo. Esto mismo se aplicará en lo sucesivo en el presente documento.)

Este método de producción es un método en el que un compuesto (2a) se produce por condensación de un compuesto (dd) producido por el método de producción de intermedios mencionado anteriormente, en el que B^2 no es B, con un compuesto (1a), un compuesto (2b) se produce retirando el grupo protector B^2 , un compuesto (2f) se produce por condensación con un compuesto (2c) o (2d), un compuesto (2f) se produce hidrolizando el mismo y después el compuesto (I) de la invención se produce por condensación con un compuesto (1d).

(Primera etapa)

15

Esta reacción puede realizarse de acuerdo con la primera etapa del primer método de producción.

(Segunda etapa)

5 Como grupo protector del grupo hidroxilo, grupo amino o grupo sulfanilo, pueden mencionarse los grupos protectores descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis (3ª Edición)" mencionado anteriormente. La reacción puede realizarse de acuerdo con el método descrito en "Protective Groups in Organic Synthesis (3ª Edición)".

10 Particularmente, cuando se usa un grupo bencilo como grupo protector del grupo hidroxilo, también puede usarse un método en el que el grupo bencilo se retira dejando que el pentametilbenceno reacciones con él en una solución fuertemente ácida tal como ácido trifluoroacético o similar.

(Tercera etapa)

15 Como grupo saliente Lv en el compuesto (2c), pueden citarse, por ejemplo, cloro, bromo, yodo, metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo y trifluorometanosulfonilo, de los cuales se prefieren bromo, metanosulfonilo y p-toluenosulfonilo.

20 Con respecto a la reacción que usa el compuesto (2c), puede usarse una reacción de alquilación general, and preferiblemente, puede realizarse usando el compuesto (2b) y el compuesto (2c) con refrigeración, con refrigeración a temperatura ambiente o de la temperatura ambiente a calentamiento en cantidades equimolares, o uno de ellos en una cantidad en exceso en un disolvente inerte a la reacción tal como acetonitrilo, DMF, DMSO, un éter o similar, en presencia de carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de cesio, hidróxido sódico, hidróxido potásico o una base similar.

25 La reacción que usa el compuesto (2d) puede realizarse en condiciones de reacción de Mitsunobu en un disolvente aprótico inerte a la reacción, tal como un éter, DMF, N-metilpirrolidona o similares, en presencia de trifenilfosfina o fosfina orgánica similar y azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo o un azodicarboxilato de dialquilo similar (Synthesis, 1981, p. 1).

30 (Cuarta etapa)

Esta reacción puede realizarse de acuerdo con la segunda etapa del primer método de producción.

(Quinta etapa)

35 Esta reacción puede realizarse de acuerdo con la primera etapa del primer método de producción.

40 Además, algunos de los compuestos de la invención representados por la fórmula (I) pueden producirse a partir de los compuestos de la invención obtenidos por el primer método de producción o el segundo método de producción, combinado opcionalmente de forma convencional una reacción de alquilación, acilación o sustitución conocidas, oxidación, reducción, hidrólisis y etapas similares, que pueden emplearse generalmente por los expertos en la materia. De forma ilustrativa, puede citarse, por ejemplo, oxidación del átomo de azufre con ácido metacloroperbenzoico o un agente de oxidación similar, y similares, y dichas reacciones se realizan empleando, o de acuerdo con, los métodos descritos en "Jikken Kagaku Koza (Experimental Chemistry Course) 4ª edición" (Maruzen, 1990 - 1992). Además, estas etapas que pueden emplearse generalmente por los expertos en la materia no se limitan a la aplicación a los compuestos de la invención, sino que también pueden aplicarse a los intermedios de producción. De forma ilustrativa, pueden aplicarse, por ejemplo, al compuesto obtenido por la tercera etapa del segundo método de producción, y después de ello, puede realizarse la siguiente etapa.

50 Los compuestos de la invención producidos de esta manera se aíslan y purifican en forma de compuestos libres o sales de los mismos realizando el tratamiento de formación de sal de la manera habitual. El aislamiento y la purificación se realizan empleando operaciones químicas habituales tales como extracción, concentración, evaporación, cristalización, filtración, recristalización, varios tipos de cromatografía y similares.

55 Pueden aislarse diversos isómeros de la manera habitual haciendo uso de las diferencias en las propiedades fisicoquímicas entre isómeros. Por ejemplo, una mezcla racémica puede convertirse en isómeros ópticamente puros, por ejemplo, por un método de resolución de cuerpos racémicos general tal como un método en el que se convierten en sales diastereoméricas con ácido tartárico o un ácido ópticamente activo general similar y después se someten a resolución óptica. Además, una mezcla diastereomérica puede separarse, por ejemplo, por cristalización fraccionada o varios tipos de cromatografía. Además, un compuesto ópticamente activo también puede producirse usando un material ópticamente activo apropiado.

60 Aplicabilidad Industrial

65 Los compuestos de la invención tienen actividad agonista excelente en el receptor V₂ de arginina vasopresina. En consecuencia, los compuestos de la invención tienen acción antiurética de un perfil basado en esta acción y son

eficaces para prevenir y/o tratar frecuencia urinaria, incontinencia urinaria, enuresis, diabetes insípida central, nicturia y enuresis nocturna. También, además de estos, puesto que tienen la acción de liberar factor de coagulación de sangre VIII y factor de Von Willebrand basándose en la actividad agonista del receptor V_2 , son útiles para diversas afecciones de hemorragia y útiles en el diagnóstico, prevención y tratamiento de hemorragia espontánea, hemofilia, enfermedad de Von Willebrand, uremia, disfunción plaquetaria congénita o adquirida, hemorragia traumática o de operación, cirrosis hepática y similares.

Además, los compuestos de la invención tienen una actividad inhibitoria notablemente baja en las enzimas metabolizadoras de fármacos CYP3A4 y CYP2C9, posibilidad de provocar interacción farmacológica con otros fármacos que se metabolizan mediante CYP3A4 o CYP2C9 en comparación con los derivados de Benzazepina habitualmente conocidos que tienen actividad agonista del receptor V_2 de arginina vasopresina, de modo que son excelentes desde el punto de vista de que pueden usarse de forma segura en la terapia combinada con otros medicamentos.

Los ejemplos de los fármacos que se metabolizan por CYP3A4 incluyen simvastatina, lovastatina, fluvastatina, midazolam, nifedipina, amlodipina, nicardipina y similares y los ejemplos de los fármacos que se metabolizan por CYP2C9 incluyen diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, tolbutamida, glibenclamida, losartan y similares (Sogo Rinsho (General Clinics), 48(6), 1427 - 1431, 1999).

Las acciones farmacológicas de los compuestos de la invención se verificaron por los siguientes métodos de ensayo.

(1) Ensayo de unión del receptor V_2

Se preparó una muestra de membrana celular de CHO con expresión de V_2 humano de acuerdo con el método de Tahara *et al.* (British Journal of Pharmacology, Vol. 125, pág. 1463 - 1470, 1998). Se incubó una parte de 2 μg de la muestra de membrana junto con [^3H]-arginina vasopresina (denominada simplemente "[^3H]-vasopresina" en lo sucesivo en este documento) (0,5 nM, actividad específica = 75 Ci/mmol) y cada compuesto a ensayar (10^{-10} a 10^{-5} M) a 25 °C durante 60 minutos en 250 μl de volumen total de tampón Tris-HCl 50 mM (pH = 7,4) que contenía MgCl_2 10 mM y albúmina de suero bovino 0,1 % (BSA). A continuación, se separaron la [^3H]-vasopresina libre y la [^3H]-vasopresina unida a receptor usando un recolector celular y se adhirió la [^3H]-vasopresina unida a receptor a un filtro de vidrio GF/B de placa uni-filter. Después de secado suficiente, esta se mezcló con un cóctel de centelleo de microplaca, se midió la cantidad de la [^3H]-vasopresina unida a receptor usando top count y se calculó la relación de inhibición por la siguiente fórmula.

$$\text{Proporción de inhibición (\%)} = 100 - (C_1 - B_1)/(C_0 - B_1) \times 100$$

C_1 : Cantidad de [^3H]-vasopresina unida a la muestra de membrana cuando la [^3H]-vasopresina y la muestra de membrana con receptor se tratan en coexistencia con el compuesto de ensayo que tiene concentración conocida.

C_0 : Cantidad de [^3H]-vasopresina unida a la muestra de membrana cuando se tratan la [^3H]-vasopresina y la muestra de membrana con receptor en ausencia de compuesto de ensayo.

B_1 : Cantidad de [^3H]-vasopresina unida a la muestra de membrana cuando se tratan [^3H]-vasopresina y la muestra de membrana con receptor en coexistencia con cantidad en exceso de vasopresina (10^{-6}).

La concentración de cada compuesto de ensayo por la que la relación de inhibición es del 50 % (valor de CI_{50}) se calculó por la fórmula anteriormente mencionada y se calculó la afinidad del compuesto de ensayo para el receptor, concretamente la constante de disociación (K_i), a partir de este por la siguiente fórmula.

$$\text{Constante de disociación (K}_i\text{)} = \text{CI}_{50}/(1 + [\text{L}]/\text{K}_d)$$

[L]: Concentración de [^3H]-vasopresina

K_d : Constante de disociación de [^3H]-vasopresina contra el receptor obtenido por un ensayo de unión en saturación

(Tabla 1)

Afinidad por el receptor V ₂			
Compuestos	Ki (nM)	Compuestos	Ki (nm)
Ejemplo 3	11	Ejemplo 31	10
Ejemplo 9	19	Ejemplo 54	17
Ejemplo 14	18	Ejemplo 55	16
Ejemplo 24	4,3	Ejemplo 134	12
Ejemplo 46	5,8	Ejemplo 136	11
Ejemplo 98	6,2	Compuesto Comparativo	68

A este respecto, el compuesto comparativo es el compuesto del Ejemplo 32 descrito en la Publicación Internacional WO 97/22591 (nombre de compuesto: 2-[(5R)-1-(2-cloro-4-pirrolidin-1-ilbenzoil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzazepin-5-il]-N-isopropilacetamida).

Como se muestra en la Tabla 1, se confirmó que los compuestos de la invención tienen alta afinidad por el receptor V₂.

(2) Ensayo antidiurético (administración intravenosa)

Se usaron cinco animales por grupo de ratas Wistar macho (de 10 a 12 semanas de edad) en el ensayo. El compuesto del Ejemplo 3 se administró por vía intravenosa al grupo A a una dosis de 0,3 mg/kg y el compuesto del Ejemplo 9 al grupo B a una dosis de 0,3 mg/kg, ambos después de disolver en un disolvente (solución salina fisiológica que contiene DMSO) y el disolvente solo a una dosis de 1 ml/kg al grupo C como un control y después se administró agua destilada 30 ml/kg por vía oral de forma forzada 15 minutos después (carga de agua). Se recogieron muestras de orina hasta 2 horas después de la carga de agua usando una jaula de metabolismo y la cantidad de orina cuando la cantidad de carga de agua se definió como 100 % se calculó como la relación de excreción de orina. A este respecto, el valor medio de la relación de excreción de orina hasta 1 hora después y la relación de excreción de orina hasta 2 horas después en cada grupo se usó en la evaluación. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

(Tabla 2)

Efectos antidiuréticos (administración intravenosa)			
	Compuestos	Relación de excreción de orina (%)	
		Después de 1 hora	Después de 2 horas
Grupo A	Ejemplo 3	1,3	6,2
Grupo B	Ejemplo 9	0	5,3
Grupo C	Disolvente	64,0	80,0

Como se muestra en la Tabla 2, se reveló que los compuestos de la invención tienen excelentes efectos antidiuréticos.

(3) Ensayo antidiurético (administración oral)

Se usaron ratas Wistar macho (de 10 a 12 semanas de edad) en el ensayo. Cada compuesto a ensayar se administró por vía oral y después se administró por vía oral de manera forzada agua destilada 30 ml/kg 15 minutos después (carga de agua). Se recogieron muestras de orina hasta 4 horas después de la carga de agua usando una jaula de metabolismo y se calculó la cantidad de orina cuando la carga de agua se definió como 100 % como la relación de excreción de orina. A este respecto, se usó la dosis de cada compuesto de ensayo necesaria para reducir el 50 % de la relación de excreción de orina (DE₅₀) en la evaluación. Como resultado, se reveló que los compuestos de la invención muestran excelente acción antidiurética no solamente por administración intravenosa sino también por administración oral.

(4) Ensayo de inhibición de enzima por citocromo P450 (3A4)

Este ensayo se llevó a cabo de acuerdo con el método de Crespi *et al.* (Analytical Biochemistry, 248, 188 - 190, 1997).

Usando una placa de 96 pocillos, 7-benziloxi-4-(trifluorometil)cumarina como el sustrato (5×10^{-5} M), se incubó cada compuesto de ensayo (de $4,9 \times 10^{-8}$ a 5×10^{-5} M) y la enzima (5×10^{-9}) a 37 °C durante 30 minutos en 200 µl de volumen total de tampón fosfato 200 mM (pH = 7,4) que contenía NADP⁺, 8,2 µM, glucosa-6-fosfato 0,41 mM, MgCl₂ 0,41 mM y glucosa-6-fosfato deshidrogenasa 0,4 unidades/ml. A continuación, se detuvo la reacción añadiendo solución acuosa de 2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol 0,5 M que contenía acetonitrilo 80 % y se midió la intensidad de fluorescencia (longitud de onda de excitación 409 nm, longitud de onda de fluorescencia 530 nm) usando un lector de placa de fluorescencia. La relación de inhibición se calculó basándose en la siguiente fórmula y se obtuvo la concentración de cada compuesto de ensayo por la que la relación de inhibición es del 50 % (CI₅₀). Los resultados se muestran en la Tabla 3.

$$\text{Relación de inhibición (\%)} = 100 - (C_1 - B_1)/(C_0 - B_1) \times 100$$

C₁: Intensidad de fluorescencia en presencia de compuesto de ensayo que tiene concentración conocida, enzima y sustrato.

C₀: Intensidad de fluorescencia en ausencia del compuesto de ensayo y en presencia de enzima y sustrato.

B₁: Intensidad de fluorescencia de pocillo blanco.

(5) Ensayo de inhibición de enzima por citocromo P450 (2C9)

Este ensayo se llevó a cabo de acuerdo con el método de Crespi *et al.* (Analytical Biochemistry, 248, 188 -190, 1997).

Usando una placa de 96 pocillos, 7-metoxi-4-(trifluorometil)cumarina como el sustrato ($7,5 \times 10^{-5}$ M), se incubó cada compuesto de ensayo (de $4,9 \times 10^{-8}$ a 5×10^{-5} M) y la enzima (10^{-8} M) a 37 °C durante 45 minutos en 200 µl de volumen total de tampón fosfato 200 mM (pH = 7,4) que contenía NADP⁺, 8,2 µM, glucosa-6-fosfato 0,41 mM, MgCl₂ 0,41 mM y glucosa-6-fosfato deshidrogenasa 0,4 unidades/ml. A continuación, la reacción se detuvo añadiendo solución acuosa de 2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol 0,5 M que contenía acetonitrilo 80 % y se midió la intensidad de fluorescencia (longitud de onda de excitación 409 nm, longitud de onda de fluorescencia 530 nm) usando un lector de placa de fluorescencia. La relación de inhibición se calculó basándose en la misma fórmula del (4) anteriormente mencionado y se obtuvo la concentración de cada compuesto de ensayo por la que la relación de inhibición es del 50 % (CI₅₀). Los resultados se muestran en la Tabla 3.

(Tabla 3)

Actividad inhibidora de CYP (3A4 y 2C9)		
Compuestos	CI ₅₀ (µM)	
	CYP3A4	CYP2C9
Ejemplo 3	>50	>50
Ejemplo 9	13	11
Ejemplo 51	>50	34
Ejemplo 54	>50	43
Ejemplo 130	>50	>50
Ejemplo 136	>50	>50
Compuesto comparativo	<0,091	<0,091

Como se muestra en la Tabla 3, los compuestos de la invención mostraron una acción inhibidora notablemente baja en las enzimas metabolizadoras de fármacos CYP3A4 y CYP2C9. A este respecto, el compuesto comparativo es el mismo compuesto comparativo mostrado en la Tabla 1.

El medicamento de la invención puede prepararse por un método usado generalmente que emplea uno o más de los compuestos de la invención representados por la fórmula general (1) y vehículos para fármaco, cargas y otros agentes aditivos que generalmente se usan en la preparación de medicinas. Su administración puede ser administración oral en forma de comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, soluciones y similares o administración parenteral en forma de inyecciones intravenosas, inyecciones intramusculares o inyecciones similares o supositorios, preparaciones transnasales, preparaciones transmucosas, preparaciones percutáneas y similares.

La composición sólida para su uso en la administración oral de acuerdo con la presente invención se usa en forma

de comprimidos, polvos, gránulos y similares. En una composición sólida tal se mezclan una o más sustancias activas con al menos un diluyente inerte tal como lactosa, manitol, glucosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, almidón, polivinilpirrolidona, silicato magnésico de aluminio o similares. Del modo habitual, la composición puede contener otros aditivos distintos del diluyente inerte, tales como estearato de magnesio o lubricantes similares, glicolato de celulosa cálcica o agentes disgregantes similares, lactosa o agentes estabilizadores similares y ácido glutámico, ácido aspártico o agentes que ayudan a la solubilización similares. Según demande la ocasión, los comprimidos o píldoras pueden recubrirse con un recubrimiento de azúcar, una película de una sustancia gástrica o entérica, tal como sacarosa, gelatina, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa o similares.

La composición líquida para administración oral incluye emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, elixires farmacéuticamente aceptables y similares y contiene un diluyente inerte generalmente usado tal como agua purificada o etanol. Además del diluyente inerte, esta composición también puede contener un agente humectante, un agente de suspensión y agentes auxiliares similares, así como edulcorantes, saporíferos, aromáticos y antisépticos.

Las inyecciones para la administración parenteral incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones acuosas o no acuosas asépticas. Los ejemplos del diluyente para su uso en las soluciones y suspensiones acuosas incluyen agua destilada para inyección y solución salina fisiológica. Los ejemplos del diluyente para su uso en las soluciones y suspensiones no acuosas incluyen propilén glicol, polietilenglicol, aceite de oliva o aceites vegetales similares, EtOH o alcoholes similares, polisorbato 80 y similares. Una composición tal puede contener adicionalmente agentes aditivos que incluyen un antiséptico, un agente humectante, un agente emulsionante, un agente de dispersión, un agente estabilizador tal como lactosa y un agente que ayuda a la solubilización tal como ácido glutámico o ácido aspártico. Estos se esterilizan, por ejemplo, por filtración a través de un filtro que retiene bacterias, mezcla de un germicida o irradiación. Como alternativa, también pueden usarse preparándolos primero en composiciones sólidas estériles y disolviéndolos en agua estéril o un disolvente estéril para inyección antes de su uso.

En el caso de administración oral, la dosis diaria apropiada es generalmente de aproximadamente 0,0001 a 50 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,001 a 10 mg/kg, más preferiblemente de 0,01 a 1 mg/kg, por peso corporal, y esta se administra una vez al día o dividiéndola en 2 a 4 dosis. En el caso de administración intravenosa, la dosis diaria apropiada es generalmente de aproximadamente 0,0001 a 1 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,0001 a 0,1 mg/kg, por peso corporal y esta se administra una vez al día o dividiéndola en dos o más dosis. La dosis se decide opcionalmente en respuesta a casos individuales teniendo en consideración síntomas, edad, sexo y similares. Sin embargo, puesto que la dosis varía en diversas condiciones, una dosis menor que el intervalo anterior puede ser suficiente en algunos casos.

Mejor Modo de Llevar a Cabo la Invención

A continuación se describe de forma ilustrativa la invención basándose en ejemplos, pero la invención no se restringe a estos ejemplos. A este respecto, puesto que se incluyen nuevas sustancias en los compuestos materiales a usar en los ejemplos, se describen métodos para producir tales compuestos materiales a partir de sustancias conocidas convencionalmente como ejemplos de referencia.

Ejemplo de Referencia 1

Una porción de 5,2 g de dispersión al 60% de hidruro sódico se suspendió en 50 ml de DMF y se le añadieron 6,73 ml de alcohol bencílico con refrigeración con hielo. Después de calentar a temperatura ambiente, se le añadieron 12,3 g de ácido 4-fluoro-2-trifluorometilbenzoico y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico, y los cristales precipitados de esta manera se recogieron por filtración para obtener 16,39 g de ácido 4-(benciloxi)-2-(trifluorometil)benzoico.
MS(+); 297

De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 1, se produjeron los Ejemplos de Referencia 2 a 4 mostrados en la Tabla 4 usando los materiales respectivos correspondientes.

En este sentido, los símbolos de la tabla muestran los siguientes significados (esto mismo se aplicará en lo sucesivo en el presente documento).

Rf: número de Ejemplo de Referencia,
 Datos: datos fisicoquímicos (RMN: usa $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$ como patrón interno, y a menos que se indique otra cosa, muestra picos δ (ppm) por ^1H RMN usando DMSO-d_6 como disolvente de medición,
 MS(+): FAB-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ MS(-): FAB-MS $[\text{M} - \text{H}]^+$, EMS(+): ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$
 EMS(-): ESI-MS $[\text{M} - \text{H}]^+$
 R^{A} , R^{B} : grupos sustituyentes en la fórmula general,

nPr: propilo normal, cPr: ciclopropilo.

5 En este sentido, con respecto a los datos de RMN, existe un caso en el que un compuesto da unos datos complejos debido a la presencia de dos o más confórmers, pero entre ellos, sólo se describió un pico que corresponde a un confórmero considerado como el principalmente presente. Además, estos picos fueron convergentes en un pico, lo cual muestra un tipo de compuesto, por medición con calentamiento.

(Tabla 4)

Rf	R ^A	R ^B	Datos
2	CF ₃	cPr-CH ₂ O-	EMS(-): 259
3	Cl	nPr-S-	MS(+): 231
4	CF ₃	nPr-S-	MS(-): 263

10 Ejemplo de Referencia 5

Una porción de 4,44 g de 4-fluoro-2-trifluorobenzoato de metilo se disolvió en 40 ml de DMF, se añadieron 3,32 g de carbonato potásico y 4,10 ml de N-metil-N-propilamina y la mezcla se agitó a 80 °C durante 14 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción, se realizó una operación de separación de fases mediante la adición de agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó con sulfato sódico anhidro, y después el producto en bruto obtenido por evaporación del disolvente se sometió a una cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con hexano-EtOAc (4:1) y se concentró a presión reducida para obtener 4,79 g de 4-[metil(propil)amino]-2-(trifluorometil)benzoato de metilo.
MS(+): 276

20 Ejemplo de Referencia 6

Una porción de 4,78 g del compuesto del Ejemplo de Referencia 5 se disolvió en 20 ml de MeOH y se añadieron 6,94 g de una solución acuosa 5 M de hidróxido sódico y se agitó a 70 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido de esta manera se neutralizó con una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico y los cristales precipitados se recogieron por filtración para obtener 4,36 g de ácido 4-[metil(propil) amino]-2-(trifluorometil)benzoico.
MS(+): 262.

30 Ejemplo de Referencia 7

Una porción de 8,0 g del compuesto del Ejemplo de Referencia 1 se disolvió en 80 ml de THF, se añadieron 8 ml de cloruro de tionilo y 3 gotas de DMF con refrigeración con hielo y después se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Evaporando el disolvente de reacción y después realizando el secado, se obtuvo un compuesto de cloruro de ácido. Éste se mezcló con 6,84 g de (4,4-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilideno)acetato de (Z)-metilo, se mezcló con 50 ml de piridina con refrigeración con hielo y después se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de que se completara la reacción, el disolvente se evaluó y se realizó la separación de las capas mediante la adición de una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico y EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó and y el residuo obtenido de esta manera se recrystalizó en EtOH para obtener 9,12 g de acetato de (2Z)-{1-[4-(benciloxi)-2-(trifluorometil)benzoil]-4,4-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilideno}metilo.
EMS(+): 532

45 De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 7, se produjeron los Ejemplos de Referencia 8 a 11 mostrados en la Tabla 5 usando los materiales respectivos correspondientes.

En este sentido, el símbolo de la tabla representa el siguiente significado (esto mismo se aplicará en lo sucesivo en el presente documento).

50 Me: metilo.

(Tabla 5)

Rf	R ^A	R ^B	Datos
8	CF ₃	cPr-CH ₂ O-	EMS(+):496
9	Cl	nPr-S-	MS(+): 466
10	CF ₃	nPr-S-	MS(+): 500
11	CF ₃	nPr-N(Me)-	MS(+): 497

Ejemplo de Referencia 12

- 5 Una porción de 9,1 g del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 se disolvió en 100 ml de ácido trifluoroacético, se le añadieron 5,1 g de pentametilbenceno y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La materia insoluble se filtró y después el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido de esta manera se le añadió éter dietílico y los cristales precipitados se recogieron por filtración para obtener 6,22 g de acetato de (2Z)-[4,4-difluoro-1-[4-(benciloxi)-2-(trifluorometil)benzoi]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilideno]metilo.
- 10 EMS(+): 442

Ejemplo de Referencia 13

- 15 Una porción de 3,89 g del compuesto del Ejemplo de Referencia 12 se disolvió en 20 ml de DMSO, se le añadieron 2,06 g de bromoacetato de terc-butilo y 1,46 g de carbonato potásico y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la filtración de la materia insoluble, se realizó la separación de las capas mediante la adición de agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido de esta manera se sometió a a cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 3,55 g de acetato de (2Z)-[1-[4-(2-terc-butoxi-2-oxoetoxi)-2-(trifluorometil)benzoi]-4,4-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilideno]metilo a partir del eluato cloroformo-MeOH (80:1).
- 20 EMS(+): 556

Ejemplo de Referencia 14

- 25 Una porción de 3,75 g del compuesto del Ejemplo de Referencia 13 se disolvió en 20 ml de ácido trifluoroacético y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Por evaporación del disolvente a presión reducida, se obtuvieron 3,25 g de ácido [4-[[[(5Z)-4,4-difluoro-5-(2-metoxi-2-oxoetilideno)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]carbonil]-3-(trifluorometil)fenoxi]acético.
- 30 MS(+): 450

Ejemplo de Referencia 15

- 35 Una porción de 1,09 g del compuesto del Ejemplo de Referencia 14 se disolvió en 10 ml de DMF, se le añadieron 324 mg de HOBt, 460 mg de WSCD, 1,20 ml de dimetilamina (solución 2,0 M en THF) y 0,335 ml de trietilamina y después se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Al líquido de reacción se le añadió una solución acuosa de bicarbonato sódico, el precipitado formado de esta manera se recogió por filtración y el producto en bruto obtenido de esta manera se lavó con agua y después se secó a presión reducida para obtener 1,14 g de acetato de (2Z)-[1-[4-(2-dimetilamino-2-oxoetoxi)-2-(trifluorometil)benzoi]-4,4-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilideno]metilo.
- 40 MS(+): 527

Ejemplo de Referencia 16

- 45 Una porción de 1,00 g del compuesto del Ejemplo de Referencia 12 se disolvió en 15 ml de THF, se añadieron 0,415 ml de 1-butanol, 1,19 g de trifetilfosfina y 2,08 ml de azodicarboxilato de dietilo y después se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron agua y EtOAc para realizar la separación de las capas. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El

disolvente se evaporó y el residuo obtenido de esta manera se sometió a a cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con cloroformo-MeOH (50:1) y después se concentró a presión reducida para obtener 1,41 g de acetato de (2Z)-{1-[4-butoxi-2-(trifluorometil)benzoil]-4,4-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilideno}metilo en bruto.

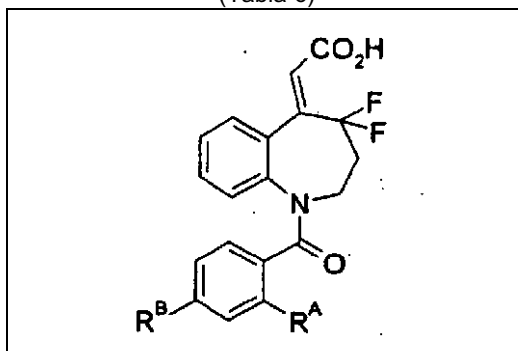
5 El compuesto obtenido anteriormente se disolvió en 5 ml de MeOH-10 ml de THF, se mezcló con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y después se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la evaporación del disolvente, se añadieron ácido clorhídrico 1 M y cloroformo-iPrOH (disolvente mixto 3:1) para realizar separación de las capas. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó con sulfato sódico anhidro. Mediante la evaporación del disolvente, se obtuvieron 1,01 g de ácido (2Z)-{1-[4-butoxi-2-(trifluorometil)benzoil]-4,4-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilideno}acético.
10 MS(+): 484

15 De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 16, se produjeron los Ejemplos de Referencia 17 a 19 mostrados en la Tabla 6 usando los materiales respectivos correspondientes.

En este sentido, el símbolo de la tabla representa el siguiente significado (esto mismo se aplicará en lo sucesivo en el presente documento).

20 iBu: isobutilo.

(Tabla 6)



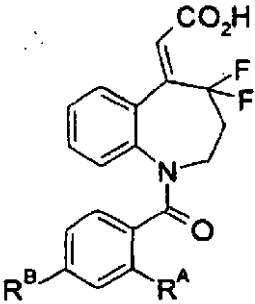
Rf	R ^A	R ^B	Datos
17	CF ₃	nPr-O-	MS(+): 470
18	CF ₃	iBu-O-	MS(+): 483
19	Cl	iBu-O-	MS(+): 450

Ejemplo de Referencia 20

25 Una porción de 1,43 g del compuesto del Ejemplo de Referencia 7 se disolvió en un disolvente mixto de 15 ml de MeOH-25 ml de THF, se mezcló con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la evaporación del disolvente, la parte líquida se cambió a ácida mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M y después el sólido de color blanco precipitado de esta manera se recogió por filtración y se secó a presión reducida para obtener 1,39 g de ácido (2Z)-{1-[4-(benziloxi)-2-(trifluorometil)benzoil]-4,4-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilideno}acético.
30 MS(+):518

35 De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 20, se produjeron los Ejemplos de Referencia 21 a 25 mostrados en la Tabla 7 usando los materiales respectivos correspondientes.

(Tabla 7)



Rf	RA	RB	Data
21	CF ₃	cPr-CH ₂ O-	EMS(+): 482
22	Cl	nPr-S-	MS(+): 452
23	CF ₃	nPr-S-	MS(+): 486
24	CF ₃	nPr-N(Me)-	MS(+): 483
25	CF ₃	Me ₂ NOCCH ₂ -O-	MS(+):513

Ejemplo de Referencia 26

- 5 Se añadió ácido sulfúrico concentrado a una solución en MeOH del compuesto del Ejemplo de Referencia 1 y se realizó calentamiento a reflujo durante 3 días. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo para realizar la operación de extracción con éter. Después de la evaporación del disolvente, el residuo obtenido de esta manera se disolvió en EtOH, se mezcló con paladio al 10% sobre carbono y, en una atmósfera de hidrógeno, se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas para obtener 4-hidroxi-2-(trifluorometil)benzoato de metilo.
- 10 MS(+): 221

Ejemplo de Referencia 27

- 15 Se añadieron bromoacetona y carbonato potásico a una solución en acetonitrilo del compuesto del Ejemplo de Referencia 26 y se agitó a 60 °C durante 1 hora para obtener 4-(2-oxopropoxi)-2-(trifluorometil)benzoato de metilo. ESI-MS(+): 299 [M+23]⁺.

Ejemplo de Referencia 28

- 20 Se añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre a -78 °C a una solución en cloruro de metileno del compuesto del Ejemplo de Referencia 27, y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas para obtener 4-(2,2-difluoropropoxi)-2-(trifluorometil) benzoato de metilo. EI-MS: 298 [M]⁺

Ejemplo de Referencia 29

- 25 Se añadió una solución acuosa 5 M de hidróxido sódico a una solución en MeOH del compuesto del Ejemplo de Referencia 28, y se agitó a 90 °C durante 2,5 horas para obtener ácido 4-(2,2-difluoropropoxi)-2-(trifluorometil)benzoico.
- 30 MS(-): 283

Ejemplo de Referencia 30

- 35 Se añadió trietilamina a una solución en cloruro de metileno de (2S)-propano-1,2-diol y después se añadió una solución en cloruro de metileno de cloruro de p-toluenosulfonilo a -20 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas para obtener (2S)-2-hidroxipropil-4-metilbencenosulfonato. MS(+): 231

Ejemplo de Referencia 30A

- 40 Se añadieron N,N-Dimetilanilina y anhídrido acético a una solución en THF del compuesto del Ejemplo de Referencia 30 y se agitó a 0 °C durante 1 hora para obtener acetato de (1S)-1-metil-2-[[[4-metilfenil]sulfonil]oxi]etilo. MS(+): 273

Ejemplo de Referencia 30B

El compuesto del Ejemplo de Referencia 26 y carbonato potásico se añadieron a una solución en DMF del

compuesto del Ejemplo de Referencia 30A y se agitó a 70 °C durante 17 horas para obtener 4-[[[(2S)-2-(acetiloxi)propil]oxi]-2-(trifluorometil)benzoato de metilo.
MS(+):321

5 Ejemplo de Referencia 31

Se añadió una solución 1 M de hidróxido potásico-MeOH a 0 °C a una solución en MeOH del compuesto del Ejemplo de Referencia 30B y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora para obtener 4-[[[(2S)-2-hidroxi)propil]oxi]-2-(trifluorometil)benzoato de metilo.

10 MS(+): 279

Ejemplo de Referencia 32

Se añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre a -78 °C a una solución en cloruro de metileno del compuesto del Ejemplo de Referencia 31 y se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas para obtener 4-[[[(2R)-2-fluoropropil]oxi]-2-(trifluorometil)benzoato de metilo.

15 FAB-MS(+): 280 [M]⁺

Ejemplo de Referencia 33

Se añadió una solución acuosa 5 M de hidróxido sódico a una solución en MeOH del compuesto del Ejemplo de Referencia 32 y se agitó a 70 °C durante 6 horas para obtener ácido 4-[[[(2R)-2-fluoropropil]oxi]-2-(trifluorometil)benzoico.

20 MS(+): 267

Ejemplo de Referencia 34

Se añadió borohidruro sódico a 0 °C a una solución en EtOH del compuesto del Ejemplo de Referencia 27 y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora para obtener 4-(2-hidroxi)propoxi)-2-(trifluorometil)benzoato de metilo.

30 ESI-MS(+): 301 [M+23]⁺

Ejemplo de Referencia 35

De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 30, se produjo (2R)-2-hidroxi)propil-4-metilbencenosulfonato usando (2R)-propano-1,2-diol.

35 MS(+): 231

Ejemplo de Referencia 35A

De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 30A, se produjo acetato de (1R)-1-metil-2-[[[(4-metilfenil)sulfonyl]oxi]etil] usando el compuesto del Ejemplo de Referencia 35, MS(+): 273

Ejemplo de Referencia 35B

En la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 30B, se produjo 4-[[[(2R)-2-(acetiloxi)propil]oxi]-2-(trifluorometil)benzoato de metilo usando el compuesto del Ejemplo de Referencia 35A.

45 MS(+): 321

Ejemplo de Referencia 36

De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 31, se produjo 4-[[[(2R)-2-hidroxi)propil]oxi]-2-(trifluorometil)benzoato de metilo usando el compuesto del Ejemplo de Referencia 35B.

50 MS(+): 279

Ejemplo de Referencia 37

De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 32, se produjo 4-[[[(2S)-2-fluoropropil]oxi]-2-(trifluorometil)benzoato de metilo usando el compuesto del Ejemplo de Referencia 36.

55 MS(+): 281

Ejemplo de Referencia 38

De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 33, se produjo ácido 4-[[[(2S)-2-fluoropropil]oxi]-2-(trifluorometil)benzoico usando el compuesto del Ejemplo de Referencia 37.

60 MS(+): 267

65

De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 7, se produjeron los Ejemplos de Referencia 39 a 41 mostrados en la Tabla 8 usando los materiales respectivos correspondientes.

(Tabla 8)

Rf	R ^B	R ^D	Datos
39	(S)-O-CH ₂ CHFCH ₃	H	EMS(+): 502
39A	(R)-O-CH ₂ CHFCH ₃ H	H	EMS(+): 502
40	(S)-O-CH ₂ CHFCH ₃ F MS(+):	F	MS(+): 520
40A	(R)-O-CH ₂ CHFCH ₃	F	MS(+): 520
41	-O-CH ₂ CF ₂ CH ₃ MS(+):	H	MS(+): 520

5

De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 20, los Ejemplos de Referencia 42 a 46 mostrados en la Tabla 9 se produjeron usando los materiales respectivos correspondientes.

(Tabla 9)

Rf	R ^B	R ^D	Datos
42	(S)-O-CH ₂ CHFCH ₃	H	MS(+): 488
43	(R)-O-CH ₂ CHFCH ₃	H	MS(+): 488
44	(S)-O-CH ₂ CHFCH ₃	F	MS(+): 506
45	(R)-O-CH ₂ CHFCH ₃	F	MS(+): 506
46	-O-CH ₂ CF ₂ CH ₃	H	MS(+): 506

10

Ejemplo 1

Una porción de 150 mg del compuesto del Ejemplo de Referencia 20 se disolvió en 5 ml de DMF, se mezcló con 43 mg de HOBt, 61 mg de WSCD, 35 mg de clorhidrato de amida de glicina y 0,045 ml de trietilamina y después se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron una solución acuosa de bicarbonato sódico y EtOAc para realizar la separación de las capas. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó, y el residuo obtenido de esta manera se recristalizó en EtOH para obtener 139 mg de (2Z)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-{1-[4-(benciloxi)-2-(trifluorometil)benzoi]]-4,4-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilideno}acetamida.

15

20

De la misma manera que en el Ejemplo 1, se produjeron los Ejemplos 2 a 16 mostrados en la Tabla 10 usando los materiales respectivos correspondientes.

Ejemplo 17

25

Una porción de 150 mg del compuesto del Ejemplo 20 se disolvió en 3,5 ml de THF, se mezcló con 0,3 ml de cloruro de tionilo y 2 a 3 gotas de DMF y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó a presión reducida y el cloruro de tionilo se retiró adicionalmente por evaporación azeotrópica usando tolueno. El residuo obtenido de esta manera se disolvió en THF y esta solución se añadió gota a gota a amoniaco acuoso. La

separación de las capas se realizó mediante la adición de EtOAc a la mezcla de reacción. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El producto en bruto obtenido de esta manera se recrystalizó en un disolvente mixto de iPrOH-éter diisopropílico para obtener 126 mg de (2Z)-2-{1-[4-(benciloxi)-2-(trifluorometil)benzoil]-4,4-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilideno}acetamida.

De la misma manera que en el Ejemplo 17, el Ejemplo 18 que se muestra en la Tabla 10 se produjo usando los materiales respectivos correspondientes. Además, de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 12, se produjeron los Ejemplos 19 y 20 que se muestran en la Tabla 10 usando los materiales respectivos correspondientes.

Ejemplo 21

Una porción de 325 mg del compuesto del Ejemplo 6 se disolvió en 5 ml de 1,2-dicloroetano, se mezcló con 148 mg de ácido m-clorobenzoico con refrigeración con hielo y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se mezcló con una solución acuosa al 10% (p/v) de Na₂S₂O₃·5 H₂O, agua y cloroformo para realizar la separación de las capas. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se secó con sulfato sódico anhidro, el disolvente se evaporó, y después el producto en bruto obtenido de esta manera se sometió a una cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con cloroformo-MeOH (23:2) y se concentró a presión reducida para obtener 121 mg de (2Z)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-{4,4-difluoro-1-[4-(propilsulfinil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilideno}acetamida.

De la misma manera que en el Ejemplo 21, se produjo el Ejemplo 22 que se muestra en la Tabla 10 usando los materiales de partida respectivos correspondientes. Además, los Ejemplos 23 a 147 que se muestran en las Tablas 11 a 18 se produjeron usando los materiales de partida respectivos correspondientes, por los métodos de producción mencionados anteriormente o los métodos descritos en los Ejemplos, o métodos obvios para los expertos en la materia o métodos modificados de los mismos.

En este sentido, los símbolos de las tablas representan los siguientes significados (esto mismo se aplicará en lo sucesivo en el presente documento).

Ej.: número de ejemplo,

R^c: grupo sustituyente en la fórmula general,

Et: etilo, nBu: normal butilo, Ph: fenilo, Py: piridilo, Bn: bencilo, Gly: carbamoilmetilamino (-NHCH₂CONH₂),

Etha: 2-hidroxietilamino (-NHCH₂CH₂OH), Car: amino (-NH₂). En este sentido, el número antes de cada

grupo sustituyente representa la posición de sustitución. De forma ilustrativa, por ejemplo, -NHPh(2-OH) significa 2-hidroxifenilamino, y -NHCH₂(2-Py) significa piridin-2-ilmetilamino.

(Tabla 10)

Ej	R ^A	R ^B	R ^C	MS(+)
1	-CF ₃	Bn-O-	-CH ₂ -CONH ₂	574
2	-CF ₃	Bn-O-	-(CH ₂) ₂ -OH	561
3	-CF ₃	cPr-CH ₂ O-	-CH ₂ CONH ₂	538
4	-CF ₃	cPr-CH ₂ O-	-(CH ₂) ₂ -OH	525
5	-Cl	nPr-S-	-CH ₂ -CONH ₂	508
6	-CF ₃	nPr-S-	-CH ₂ -CONH ₂	542
7	-CF ₃	nPr-O-	-CH ₂ -CONH ₂	526
8	-CF ₃	nPr-O-	-(CH ₂) ₂ -OH	513
9	-CF ₃	nBu-O-	-CH ₂ -CONH ₂	540
10	-CF ₃	nBu-O-	-(CH ₂) ₂ -OH	527
11	-CP ₃	iBu-O-	-CH ₂ -CONH ₂	540
12	-CF ₃	iBu-O-	-(CH ₂) ₂ -OH	527
13	-Cl	iBu-O-	CH ₂ -CONH ₂	506
14	-CF ₃	nPr-N(Me)-	-CH ₂ -CONH ₂	539
15	-CF ₃	Me ₂ NOCCH ₂ -O-	-CH ₂ -CONH ₂	569
16	-CF ₃	nPr-O-	-H	469
17	-CF ₃	Bn-O-	-H	517
18	-CF ₃	nPr-N(Me)-	-H	482
19	-CF ₃	HO-	-CH ₂ CONH ₂	484

Ej	R ^A	R ^B	R ^C	MS(+)
20	-CF ₃	HO-	-H	427
21	-CF ₃	nPr-S(=O)-	CH ₂ -CONH ₂	558
22	-CF ₃	nPr-S(=O) ₂ -	-CH ₂ -CONH ₂	574

Tabla 11

Ej	R ^B	R ^D	MS(+)
23	-OnPr	F	544
24	-OnPr	Cl	560
25	-OnPr	Br	604,606
26	-O-CH ₂ C(CH ₃)=CH ₂	H	538
27	-O-(CH ₂) ₂ CH ₂ F	H	544
28	(S)-O-CH ₂ CHFCH ₃	H	544
29	(R)-O-CH ₂ CHFCH ₃	H	544
30	(S)-O-CH ₂ CHFCH ₃	F	562
31	(R)-O-CH ₂ CHFCH ₃	F	562
32	O-CH ₂ CHFCH ₃	H	544
33	O-CH ₂ CHCH ₃	H	562
34	O-CH ₂ CHCH ₃	F	580
35	-N (Me) Et	H	525
36	-N (Et) nPr	H	553
37	-N (Me) nBu	H	553
38	-N (Me) iBu	H	553
39	-NnPr ₂	H	567
40	-SEt	H	528
41	-SiBu	H	556
42	-SCH=CH ₂	H	526
43	-SCH ₂ CH ₂ F	H	546

Ej	R ^B	R ^D	MS(+)
44	-S (CH ₂) ₂ CH ₂ F	H	560
45	SCH ₂ CHFCH ₃	H	560

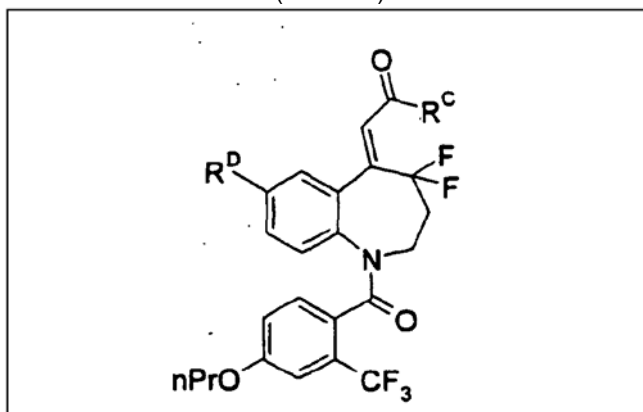
Tabla 12

Ej	R ^B	R ^D	MS(+)
46	-OnPr	F	531
47	-OnPr	Cl	547
48	-OCH ₂ cPr	H	525
49	O-(CH ₂) ₂ CH ₂ F	H	531
50	O-CH ₂ CHFCH ₃	H	531
51	O-CH ₂ CF ₂ CH ₃	H	549
52	(S)-O-CH ₂ CHFCH ₃	H	531
53	(R)-O-CH ₂ CHFCH ₃	H	531
54	(S)-O-CH ₂ CHFCH ₃	F	549
55	(R)-O-CH ₂ CHFCH ₃	F	549
56	O-CH ₂ CF ₂ CH ₃	F	567
57	-N (Me) (CH ₂) ₂ CH ₂ F	H	544
58	-N (Et) nPr	H	540
59	-SCH=CH ₂	H	513
60	-SCH ₂ CH ₂ F	H	533
61	-S (CH ₂) ₂ CH ₂ F	H	547

(Tabla 13)

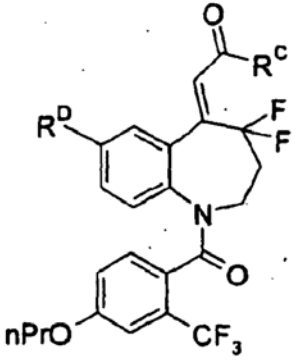
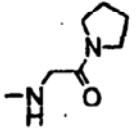
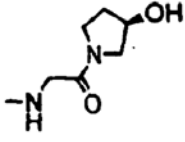
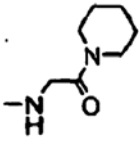
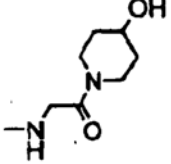
Ej	R ^B	R ^D	MS(+)
62	-OnPr	F	487
63	-OnPr	Cl	503
64	-OnPr	Br	547,549
65	O-(CH ₂) ₂ CH ₃ F	H	487
66	O-CH ₂ CHFCH ₃	H	487
67	-O-CH ₂ CF ₂ CH ₃	H	505
68	-O-CH ₂ CF ₂ CH ₃	F	523
69	(S)-O-CH ₂ CF ₂ CH ₃	H	487
70	(R)-O-CH ₂ CHF ₂ CH ₃	H	487
71	(S)-O-CH ₂ CHFCH ₃	F	505
72	(R)-O-CH ₂ CHFCH ₃	F	505
73	-N (Me) (CH ₂) ₂ CH ₂ F	H	500
74	-N (Me) CH ₂ CF ₂ CH ₃	H	518
75	-N (Et) nPr	H	496
76	-N (Et) (CH ₂) ₂ CHF	H	514
77	-NnPr ₂	H	510

(Tabla 14)

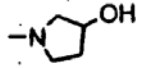
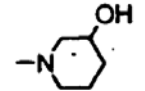
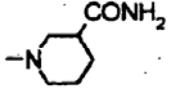
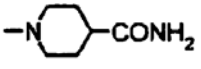
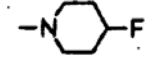
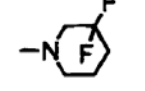
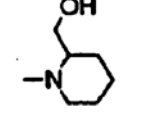
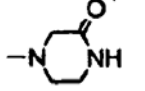
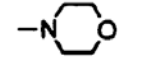


Ej	R ^C	R ^D	MS(+)
78	-NH (CH ₂) ₂ OMe	H	527
79	-NHC (Me) ₂ CH ₂ OH	H	541
80	-NH (CH ₂) ₂ F	H	515
81	-NH (CH ₂) ₃ OH	H	527
82	-NH (CH ₂) ₃ F	H	529
83	-NHCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	H	543
84	-NHCH ₂ CH(R-OH)CH ₂ OH	H	543
85	-NHCH ₂ CH(S-OH)CH ₂ OH	H	543
86	-NHCH ₂ CH(R-OH)CH ₂ OH	F	561
87	-NH(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ OH	H	557
88	-NH (CH ₂) ₂ NMe ₂	H	540
89	-NH (CH ₂) ₂ CONH ₂	H	540
90	-NHCH (CONH ₂) ₂	H	569
91	-NHCH ₂ CONHMe	H	540
92	-NHCH ₂ CONMe ₂	H	554
93	-NH (CH ₂) ₂ NHCOCH ₃	H	554
94	-N (CH ₂ CH ₂ OH) ₂	H	557
95	-N (CH ₂ CONH ₂) ₂	H	583
96	-NHPh	H	545
97	-NHPh (2- OH)	H	561
98	-NHPh (3- OH)	H	561
99	-NHPh (4- OH)	H	561
100	-NHPh (2- CONH ₂)	H	588
101	-NHPh (3- CONH ₂)	H	588
102	-NHPh (4- CONH ₂)	H	588
103	-NHPh (3- SO ₂ NH ₂)	H	624
104	-NHPh (4- SO ₂ NH ₂)	H	624
105	-NHPh (3- NHCOMe)	H	602

(Tabla 15)

Ej	R ^C	R ^D	MS(+)
			
106	-NHCH ₂ Ph(3-OH)	H	575
107	-NHCH ₂ Ph(4-OH)	H	575
108	-HCH ₂ Ph(4-SO ₂ NH ₂)	H	638
109	-NHCH ₂ (2-Py)	H	560
110		H	580
111		H	596
112		H	594
113		H	610

(Tabla 16)

Ej	R ^C	R ^D	MS(+)
114		H	539
115		H	553
116		H	580
117		H	580
118		H	555
119		H	573
120		H	567
121		H	552
122		H	539

(Tabla 17)

Ej	R ^B	R ^C	R ^D	MS(+)
123	-O (CH ₂) ₂ CH ₂ F	-NHCH ₂ CH(R-OH)CH ₂ OH	H	561
124	-O (CH ₂) ₂ CH ₂ F	-NHCH ₂ CH(S-OH)CH ₂ OH	H	561
125	-O (CH ₂) ₂ CH ₂ F	-NH (CH ₂) ₂ COH ₂	H	558
126	-O (CH ₂) ₂ CH ₂ F		H	628
127	(S)-O-CH ₂ CHFCH ₃	-NH (CH ₂) ₂ CONH ₂	H	558
128	(R)-O-CH ₂ CHFCH ₃	-NH (CH ₂) ₂ CHONH ₂	H	558
129	(S)-O-CH ₂ CHFCH ₃	-NHCH ₂ CH(S-OH)CH ₂ OH	H	561
130	(R)-O-CH ₂ CHFCH ₃	-NHCH ₂ CH(S-OH)CH ₂ OH	H	561
131	(S)-O-CH ₂ CHFCH ₃	-NHCH ₂ CH(R-OH)CH ₂ OH	H	561
132	(R)-O-CH ₂ CHFCH ₃	-NHCH ₂ CH(R-OH)CH ₂ OH	H	561
133	(S)-O-CH ₂ CHFCH ₃	-NH(CH ₂)CONH ₂	F	576
134	(R)-O-CH ₂ CHFCH ₃	-NH (CH ₂) ₂ CONH ₂	F	576
135	(S)-O-CH ₂ CHFCH ₃	NHCH ₂ CH(R-OH)CH ₂ OH	F	579
136	(R)-O-CH ₂ CHFCH ₃	-NHCH ₂ CH(R-OH)CHOH	F	579
137	-O- CH ₂ CF ₂ CH ₃	-NHCH ₂ CH(R-OH)CH ₂ OH	H	579
138	-O- CH ₂ CF ₂ CH ₃	-NHCH ₂ CH(S-OH)CH ₂ OH	H	579
139	-O- CH ₂ CF ₂ CH ₃	-NH (CH ₂) ₂ CONH ₂	H	576
140	-O- CH ₂ CF ₂ CH ₃	-NH (CH ₂) ₂ CONH ₂	F	594
141	-O- CH ₂ CF ₂ CH ₃	-NHCH ₂ CH(S-OH)CH ₂ OH	F	597
142	-O- CH ₂ CF ₂ CH ₃	-NHCH ₂ CH(R-OH)CH ₂ OH	F	597
143	-SEt	-NH (CH ₂) ₂ CONH ₂	H	542
144	-SEt	-NHCH (CONH ₂) ₂	H	571
145	-SEt	-NHPh (3- CONH ₂)	H	590

(Tabla 18)

Ej	R ^{1A}	MS(+)
146	Gly	493
147	Car	436

5

En lo siguiente, los datos de RMN de algunos compuestos de Ejemplo se muestra en la Tabla

(Tabla 19)

Ej	RMN
1	2,35-2,55 (1H, a), 2,60-2,80 (1H, a), 3,00-3,15 (1H, a), 3,76 (2H, s), 4,75-4,90 (1H, a), 5,09 (2H, s), 6,45 (1H, s), 6,73 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,87 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 7,8, 4 Hz), 7,1 0-7,19 (2H, m), 7,24-7,40 (9H, m), 8,68 (1H, t, J = 5,7 Hz).
2	2,55-2,55 (1H, a), 2,60-2,80 (1H, a), 3,20-3,25 (2H, m), 3,42-3,50 (2H, m), 4,72 (1H, t, J = 5,4 Hz), 4,75-4,90 (1H, a), 5,09 (2H, s), 6,39 (1H, s), 6,72 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,87 (1H, d, J = 73 Hz), 7,04 (1H, d, J = 2,0,8,3 Hz), 7,1 6 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,22-7,42 (8H, m), 8,46 (1H, t, J = 5,4 Hz).
3	0,24-0,30 (2H, m), 0,49-0,58 (2H, m), 1,08-1,20 (1H, m), 2,33-2,45 (1H, a), 2,60-2,97 (1H, a), 3,02-3,29 (1H, a), 3,68-3,88 (4H, m), 4,60-5,05 (1H, a), 6,44 (1H, s), 6,71 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,85 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,93 (1H, dd, J = 2,0,8,8 Hz), 7,11-7,38 (6H, m), 8,48 (1H, t, J = 5,4 Hz).
4	0,24-0,31 (2H, m), 0,48-0,56 (2H, m), 1,09-1,21 (1H, m), 2,27-2,46 (1H, a), 2,65-2,90 (1H, a), 3,00-3,26 (3H, m), 3,43-3,52 (2H, m), 3,80 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,73 (1H, d, J = 53 Hz), 4,75-4,92 (1H, a), 6,39 (1H, s), 6,71 (1H, d, J = 73 Hz), 6,84 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,93 (1H, dd, J = 25,8,8 Hz), 7,13-7,18 (2H, m), 7,24 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,30-7,34 (1H, m), 8,48 (1H, t, J = 53 Hz).
5	0,92 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,46-1,55 (2H, m), 2,24-2,50 (1H, a), 2,65-2,84 (1H, a), 2,89-2,93 (2H, m), 3,04-3,22 (1H, a), 3,75 (2H, s), 4,70-4,92 (1H, a), 6,37 (1H, s), 6,87 (1H, s), 6,94 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,14-7,53 (6H, m), 8,62 (1H, s).
6	0,93 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,48-1,57 (2H, m), 2,28-2,52 (1H, a), 2,63-2,87 (1H, a), 2,94-2,97 (2H, m), 3,08-3,20 (1H, a), 3,73-3,76 (2H, m), 4,73-4,88 (1H, a), 6,48 (1H, s), 6,73 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,84 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,14-7,76 (7H, m), 8,69 (1H, t, J = 52 Hz).
7	0,92 (3H, t, J = 3 Hz), 1,62-1,72 (2H, m), 2,30-2,50 (1H, a), 2,60-2,80 (1H, a), 3,00-3,10 (1H, a), 3,76 (2H, s), 3,90 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,70-4,90 (1H, a), 6,45 (1H, s), 6,72 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,85 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,85 (1H, dd, J = 2,1,7,6 Hz), 7,10-7,38 (6H, m), 8,68 (1H, t, J = 5,4 Hz).
8	0,92 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,62-1,72 (2H, m), 2,30-2,50 (1H, a), 2,60-2,80 (1H, a), 3,00-3,20 (1H, a), 3,23 (2H, t, J = 59 Hz), 3,44-3,50 (2H, m), 3,90 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,72 (1H, t, J = 5,4 Hz), 4,75-4,86 (1H, a), 6,40 (1H, s), 6,71 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,85 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,95 (1H, dd, J = 2,5,8,8 Hz), 7,10-7,18 (2H, m), 7,25 (1H, t, J = 7,1 Hz), 7,30-7,34 (1 Hm), 8,46 (1H, t, J = 5,6 Hz).
	0,89 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,31-1,42 (2H, m), 1,57-1,67 (2H, m), 2,30-2,50 (1H, a), 3,70-2,85 (1H, a), 3,00-9 3,20 (1H, a), 3,76 (2H, s), 3,94 (1H, t, J = 6,6 Hz), 4,65-4,95 (1H, a), 6,45 (1H, s), 6,72 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,85 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,94 (1H, dd, J = 2,4,8,8 Hz), 7,10-7,20 (3H, m), 7,22-7,32 (1H, m), 7,33-7,37 (1H, m), 8,68 (1H, t, J = 53 Hz).

ES 2 366 641 T3

10	0,89 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,32-1,42 (2H, m), 1,58-1,67 (2H, m), 2,25-2,45 (1H, a), 2,60-2,80 (1H, a), 3,00-3,15 (1H, a), 3,20-3,30 (2H, m), 3,44-3,50 (2H, m), 3,94 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,73 (1H, t, J = 5,2 Hz), 4,75-4,87 (1H, a), 6,39 (1H, s), 6,71 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,84 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,95 (1H, dd, J = 2,5,8,8 Hz), 7,12-7,18 (2H, m), 7,21-7,26 (1H, m), 7,30-7,33 (1H, m), 8,46 (1H, t, J = 5,6 Hz).
11	0,92 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,89-2,00 (1H, m), 2,30-2,50 (1H, a), 2,60-2,80 (1H, a), 3,00-3,20 (1H, a), 3,70-3,82 (4H, m), 4,75-4,85 (1H, a), 6,45 (1H, s), 6,72 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,95 (1H, dd, J = 2,4,8,3 Hz), 7,12-7,19 (3H, m), 7,23-7,30 (2H, m), 7,36 (1H, dd, J = 7,8 Hz, 1,5 Hz), 8,68 (1H, t, J = 5,6 Hz).
12	0,92 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,89-2,00 (1H, m), 2,30-2,50 (1H, a), 2,60-2,80 (1H, a), 3,00,3-15 (1H, a), 3,19-3,25 (2H, m), 3,44-3,50 (2H, m), 3,72 (2H, d, J = 63 Hz), 4,73 (1H, t, J = 51 Hz), 4,76-4,88 (1H, a), 6,40 (1H, s), 6,71 (1H, d, J = 73 Hz), 6,85 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,96 (1H, dd, J = 25,83 Hz), 7,13-7,18 (2H, m), 7,22-7,27 (1H, m), 7,32 (1H, dd, J = 7,8 Hz, 5 Hz), 8,46 (1H, J = 5,6 Hz).
13	0,91 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,86-1,98 (1H, m), 2,25-2,50 (1H, a), 2,60-2,80 (1H, a), 3,00 3,15 (1H, a), 3,67 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,70-3,78 (2H, a), 4,73-4,90 (1H, a), 6,35 (1H, s), 6,63-6,69 (1H, m), 6,89-6,96 (3H, m), 7,11-7,20 (2H, m), 7,22-7,33 (3H, m), 8,62 (1H, s)
14	0,80 (2H, t, J = 7,2 Hz), 1,40-1,45 (2H, m), 2,27-25,3 (1H, a), 2,53-2,77 (1H, a), 2,55-2,77 (3H, s), 2,92-3,15 (1H, a), 3,24 (2H, s), 3,7S (2H, s), 4,71-5,05 (1H, a), 6,44 (1H, s), 6,58 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,67 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,71 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,77 (1H, s), 7,14-7,36 (5H, m), 8,64 (1H, s).
15	2,30 (1H, a), 2,65-2,85 (1H, a), 2,80 (3H, s), 2,92 (3H, s), 3,00-3,20 (1H, a), 3,70-3,82 (2H, m), 4,75-4,90 (1H, a), 4,86 (2H, s), 6,44 (1H, s), 6,73 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,83 (1H, d, J = 83 Hz), 6,90 (1H, dd, J = 2,4,8,33 Hz), 7,1 1-7,20 (3H, m), 7,24-7,30 (2H, m), 7,36 (1H, dd, J = 7,3 Hz, 1,4 Hz), 8,68 (1H, t, J = 5,7 Hz).
16	0,92 (3H, t, J = 7,8 Hz), 1,61-1,71 (2H, m), 2,35-2,55 (1H, a), 2,60-2,80 (1H, a), 3,00-3,20 (1H, a), 3,90 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,70-4,90 (1H, a), 6,38 (1H, s), 6,72 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,84 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,96 (1H, dd, J = 2,5,8,6 Hz), 7,10-7,18 (2H, m), 7,22-7,27 (1H, m), 7,28-7,31 (1H, m), 7,35 (1H, s), 7,87 (1H, s).
17	2,30-2,55 (1H, a), 2,60-2,80 (1H, a), 3,05-3,25 (1H, a), 4,75-4,95 (1H, a), 5,09 (2H, s), 6,38 (1H, s), 6,73 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 2,4,8,4 Hz), 7,1 3-7,18 (1H, m), 7,22-7,42 (9H, m), 7,88 (1H, s).
18	0,81 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,40-1,46 (2H, m), 2,24-2,52 (1H, a), 2,57-2,78 (1H, a), 2,85 (3H, s), 2,95-3,17 (1H, a), 3,23 (2H, s), 4,70-5,02 (1H, a), 6,36 (1H, s), 6,62-6,76 (4H, m), 7,16-7,34 (4H, m), 7,84 (1H, s)
19	2,30-2,50 (1H, a), 2,55-2,80 (1H, a), 3,00-3,20 (H, a), 3,75 (2H, s), 4,70-4,90 (1H, a), 6,47 (1H, s), 6,66-6,76 (3H, m), 7,00 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,10-7,19 (1H, m), 7,22-7,30 (2H, m), 7,35 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,65 (1H, t, J = 5,6 Hz), 10,3 (1H, s).
20	2,30-2,50 (1H, a), 2,55-2,80 (1H, a), 3,00-3,20 (1H, a), 4,70-4,90 (1H, a), 6,41 (1H, s), 6,67-6,74 (3H, m), 7,00 (1H, s), 7,15 (1H, td, J = 1,4,7,8 Hz), 7,24 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,27-7,32 (1H, m), 7,34 (1H, s), 7,85 (1H, s), 1,03 (1H, s).
21	0,87 (1H, t, J = 7,2 Hz), 1,19-1,27 (1H, m), 1,45-1,58 (1H, m), 2,18-2,52 (1H, a), 2,65-2,78 (1H, a), 2,93-3,00 (2H, m), 3,06-3,25 (1H, a), 3,74-3,76 (2H, m), 4,75-4,92 (1H, a), 6,55 (1H, s), 6,73 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,12-7,15 (1H, m), 7,24-7,33 (2H, m), 7,36 (1H, dd, J = 1,6,7,2 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,98 (1H, s), 8,70 (1H, s).
22	0,84 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,38-1,47 (2H, m), 2,15-2,54 (1H, a), 2,67-2,90 (1H, a), 3,15-3,30 (1H, a), 3,34-3,52 (2H, m), 3,75-3,77 (2H, m), 4,75-4,90 (1H, a), 6,61 (1H, s), 6,74 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,13-7,17 (3H, m), 7,26-7,39 (2H, m), 7,37-7,39 (1H, m), 7,97 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,16 (1H, s), 8,71 (1H, s).
30	1,32 (3H, dd, J = 6,4,29 2 Hz), 2,31-2,43 (1H, a), 2,60-2,80 (1H, a), 3,18-3,27 (1H, a), 3,20-3,34 (2H, m), 4,00-4,37 (2H, m), 4,64-5,10 (2H, m), 6,56 (1H, s), 6,73-6,80 (1H, m), 6,87 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,02-7,08 (2H, m), 7,14 (1H, s), 7,24-7,26 (2H, m), 7,32 (1H, s), 8,64-8,64 (1H, a).
31	1,33 (3H, dd, J = 6,3,29,3 Hz), 2,33-2,47 (1H, a), 2,59-2,83 (1H, a), 3,03-3,25 (1H, a), 3,72-3,85 (2H, m), 4,02-4,24 (2H, m), 4,72-4,84 (1H, a), 4,86-5,07 (1H, m), 6,56 (1H, s), 6,74-6,80 (1H, m), 6,88 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,00-7,08 (2H, m), 7,14 (1H, s), 7,21-7,26 (2H, m), 7,32 (1H, s), 8,65 (1H, t, J = 5,4 Hz).
51	1,67 (3H, t, J = 19,5 Hz), 2,30-2,48 (1H, a), 2,46-2,90 (1H, a), 3,08-3,34 (3H, m), 3,39-4,00 (2H, m), 4,32 (2H, t, J = 12,7 Hz), 4,70-4,78 (2H, m), 6,38 (1H, s), 6,71 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,89 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,04 (1H, dd, J = 2,4,8,8 Hz), 7,15 (1H, d, t, J = 1, 5,7,8 Hz), 7,22-7,34 (3H, m), 8,47 (1H, t, J = 5,3 Hz).
52	1,32 (3H, dd, J = 6,4,23,5 Hz), 2,36-2,47 (1H, a), 2,65-2,76 (1H, a), 3,18-3,30 (3H, m); 3,43-3,49 (2H, m), 4,00-4,20 (2H, m), 4,68-5,06 (3H, m), 6,39 (1H, s), 6,72 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,98 (1H, dd, J = 2,4,8,8 Hz), 7,15 (1H, dt, J = 1, 4,8,8 Hz), 7,21-7,27 (2H, m), 7,32 (1H, dd, J = 1,4,8,8 Hz), 8,46 (1H, t, J = 5,8 Hz).

53	1,32 (3H, dd, J = 6,8,23,9 Hz), 2,37-2,46 (1H, a), 2,65-2,83 (1H, a), 3,19-3,28 (3H, m), 3,44-3,50 (2H, m), 4,00-4,20 (2H, m), 4,69-5,05 (3H, m), 6,39 (1H, s), 6,73 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,99 (1H, dd, J = 2,4,8,8 Hz), 7,15 (1H, dt, J = 1, 4,8,8 Hz), 7,21-7,27 (2H, m), 7,32 (1H, dd, J = 1,4,8,8 Hz), 8,46 (1H, t, J = 5,4 Hz).
54	1,33 (3H, dd, J = 5,9,29,8 Hz), 2,31-2,46 (1H, a), 2,61-2,84 (1H, a), 3,18-3,26 (2H, m), 3,44-3,50 (2H, m), 4,01-4,22 (2H, m), 4,74 (1H, t, J = 53 Hz), 4,76-4,85 (1H, a), 4,96-5,06 (1H, m), 6,51 (1H, s), 6,70-6,77 (1H, m), 6,86 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,01-7,08 (1H, m), 7,19 (2H, dd, J = 2,9,8,8 Hz), 7,25 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,46 (1H, t, J = 5,9 Hz).
55	1,32 (3H, dd, J = 5,9,29,8 Hz), 2,32-2,46 (1H, a), 2,61-2,84 (1H, a), 3,03-3,27 (2H, m), 3,44-3,51 (2H, m), 4,02-4,22 (2H, m), 4,74 (1H, t, J = 5,3 Hz), 4,76-4,85 (1H, a), 4,87-5,06 (1H, m), 6,52 (1H, s), 6,70-6,78 (1H, m), 6,87 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,00-7,08 (1H, m), 7,19 (2H, dd, J = 2,9,8,8 Hz), 7,24 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,47 (1H, t, J = 5,4 Hz).
56	1,69 (3H, t, J = 19,6 Hz), 2,31-2,46 (1H, a), 2,61-2,83 (1H, a), 3,05-3,27 (3H, m), 3,43-3,50 (2H, m), 4,34 (2H, t, J = 12,7 Hz), 4,68-4,86 (2H, m), 6,50 (1H, s), 6,73-6,78 (1H, m), 6,89 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,01-7,13 (2H, m), 7,20 (1H, dd, J = 2,9,8,8 Hz), 7,31 (1H, d, J = 29 Hz), 8,43 (1H, t, J = 5,4 Hz).
84	0,97 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,61-1,72 (2H, m), 2,31-2,47 (1H, a), 2,65-2,81 (1H, a), 2,99-3,17 (3H, m), 3,32-3,40 (2H, m), 3,52-3,61 (1H, m), 3,90 (2H, t, J = 7,3 Hz), 4,54 (1H, t, J = 5,9 Hz), 4,75-4,87 (2H, m), 6,40 (1H, s), 6,71 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,85 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,95 (1H, dd, J = 2,5,8,8 Hz), 7,12-7,19 (2H, m), 7,24 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 1,4,8,8 Hz), 8,45 (1H, t, J = 5,4 Hz).
85	0,98 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,61-1,71 (2H, m), 2,30-2,46 (1H, a), 2,65-2,80 (1H, a), 2,99-3,20 (1H, m), 3,32-3,39 (2H, m), 3,51-3,62 (1H, m), 3,90 (2H, t, J = 7,3 Hz), 4,54 (1H, t, J = 5,9 Hz), 4,76-4,90 (2H, m), 6,40 (1H, s), 6,71 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,94 (1H, dd, J = 2,5,8,8 Hz), 7,12-7,19 (2H, m), 7,24 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 1,4,8,8 Hz), 8,45 (1H, t, J = 5,4 Hz).
86	0,93 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,61-1,72 (2H, m), 2,31-2,46 (1H, a), 2,61-2,83 (1H, a), 3,00-3,21 (3H, m), 3,31-3,39 (2H, m), 3,52-3,63 (1H, m), 3,92 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,56 (1H, t, J = 5,9 Hz), 4,52-4,86 (2H, m), 6,53 (1H, s), 6,71-6,77 (1H, m), 6,85 (1H,8 Hz), 6,99 (1H, dd, J = 2,0, 8,5 Hz), 7,04 (1H, dt, J = 2,0,8,8 Hz), 7,17 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7, 21 (1H, dd, J = 2,0,8,8 Hz), 8,42 (1H, t, J = 53 Hz).
129	1,32 (3H, dd, J = 6,3,23,4 Hz), 2,34-2,46 (1H, a), 2,25-2,83 (1H, a), 3,20-3,32 (3H, m), 3,35-3,40 (2H, m), 3,52-3,60 (1H, m), 4,00-4,20 (2H, m), 4,50 (1H, m), 4,73, 5,05 (3H, m), 6,39 (1H, s), 6,72 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,67 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,9 (1H, d, J = 2,5,8,8 Hz), 7,15 (1H, dt, J = 2,5,8,8 Hz), 7,19-7-27 (2H, m), 7,34 (1H, dd, J = 1,4,8,8 Hz), 7,47 (1H, t, J = 5,4 Hz).
130	1,31 (3H, dd, J = 6,3,23,4 Hz), 2,26-2,47 (1H, a), 2,62-2,47 (1H, a), 3,00-3,23 (3H, m), 3,32-3,38 (2H, m), 3,53-3,62 (1H, m), 4,00-4,20 (2H, m), 4,45 (1H, t, J = 5,4 Hz), 4,76-5,05 (3H, m), 6,40 (1H, s), 6,72 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,88 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,99 (1H, dd, J = 2,5,8,8 Hz), 7,15 (1H, dt, J = 1, 4,7,8 Hz), 7,20-7,28 (2H, m), 7,34 (1H, dd, J = 1,4,7,8 Hz), 8,47 (1H, t, J = 5,9 Hz).
132	1,31 (3H, dd, J = 6,4,23,4 Hz), 2,30-2,46 (1H, a), 2,54-2,80 (1H, a), 3,00-3,32 (3H, m), 3,34-3,40 (2H, m), 3,52-3,61 (1H, m), 4,00-4,20 (2H, m), 4,51-4,6 (1H, m), 4,72-5,05 (3H, m), 6,40 (1H, s), 6,12 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,99 (1H, dd, J = 2,5,8,8 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 2,5, 8,8 Hz), 7,19-7,29 (2H, m), 7,31-7,36 (1H, m), 8,46 (1H, t, J = 5,4 Hz)
133	(3H, dd, J = 6,3,23,9 Hz), 2,27-2,46 (3H, m), 2,60-2,84 (1H, a), 3,22-3,34 (1H, a), 3,34-3,402 (H, m), 4,00-4,22 (2H, m), 4,70-5,06 (2H, m), 6,44 (1H, s), 6,71-6,76 (1H, m), 6,81-6,89 (2H, m), 7,01-7,07 (2H, m), 7,19 (1H, dd, J = 2,9,8,8 Hz), 7,24 (1 Hz), 7,33-7,38 (1H, a), 8,45-8,52 (1H, a).
134	1,33 (3H, dd, J = 6,4,29,8 Hz), 2,26-2,46 (3H, m), 2,64-2,87 (1H, a), 3,00-3,23 (1H, a), 3,27-3,42 (2H, m), 4,01-4,22 (2H, m), 4,66-5,07 (2H, m), 6,49 (1H, s), 6,71-6,78 (1H, m), 6,87 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,00-7,08 (2H, m), 7,19 (1H, dd, J = 2,9,8,8 Hz), 7,24 (1H, d, J = 2,9), 7,33-7,39 (1H, a), 8,50 (1H, t, J = 5,4 Hz).
135	1,32 (3H, dd, J = 6,3,23,9 Hz), 2,32-2,46 (1H, a), 2,63-2,84 (1H, a), 3,00-3,24 (3H, m), 3,33-3,40 (2H, m), 3,52-3,61 (1H, m), 4,01-4,21 (2H, m), 4,57 (1H, t, J = 53 Hz), 4,73-5,06 (3H, m), 6,52 (1H, s), 6,72-6,78 (1H, m), 6,87 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,00-7,08 (2H, m), 7,18-7,26 (2H, m), 8,38-8,48 (1H, m).
136	1,33 (3H, dd, J = 6,3,1,34 Hz), 2,34-2,47 (1H, a), 2,56-2,82 (1H, a), 3,01-3,32 (3H, m), 3,33-3,39 (2H, m), 3,52-3,61 (1H, m), 4,02-4,22 (2H, m), 4,57 (1H, t, J = 5,4Hz), 4,75-4,85 (2H, m), 4,87-5,07 (1H, m), 6,51 (1H, s), 6,71-6,77 (1H, m), 6,87 (1H, d, J = 83Hz), 7,01-7,08 (2H, m), 7,19-7,25 (2H, m), 8,43 (1H, t, J = 5,4Hz).

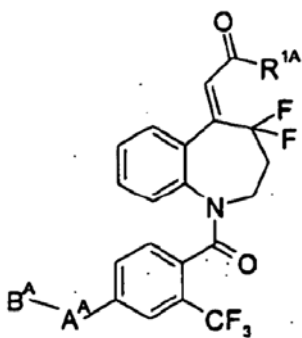
140	1,69 (3H, t, J = 19Hz), 2,26-2,47 (3H, m), 2,62-2,83 (1H, a), 3,05-3,22 (1H, a), 3,25-3,44 (2H, m), 4,34 (2H, t, J=12,4Hz), 4,68-4,92 (1H, a), 6,48 (1H, s), 6,72-6,77 (1H, m), 6,83-6,95 (2H, m), 7,01-7,13 (2H, m), 7,19 (1H, dd, J=29,8,8Hz), 7,30 (1H, d, J = 2,9Hz), 7,34-7,40 (1H, a), 8,50 (1H, t, J = 5,3Hz).
-----	---

5 En lo siguiente, las estructuras de otros compuestos de la invención se muestran en las Tablas 20 a 36. Éstos se sintetizan, o pueden sintetizarse, usando los métodos de producción mencionados anteriormente o los métodos descritos en los Ejemplos, o métodos obvios para los expertos en la materia o métodos modificados de los mismos. En este sentido, los símbolos de las tablas representan los siguientes significados.

Nº: número de compuesto.

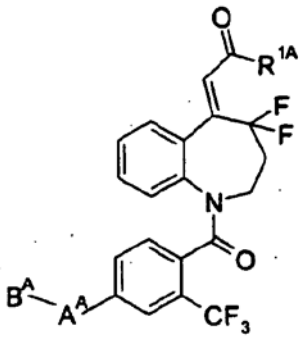
10 R^{1A} , $-A^A-B^A$, X, Y: grupos sustituyentes en las respectivas fórmulas generales, iPr: isopropilo, tBu: terc-butilo, cBu: ciclobutilo, nPen: pentilo normal, cPen: ciclopentilo, iAm: isoamilo, nHex: hexilo normal, pyr: pirrolidin-1-ilo, pipe: piperidin-1-ilo, pipa: piperazin-1-ilo, mor: morfolin-4-ilo, Ac: acetilo, Ms: metanosulfonilo, ciano: ciano.

(Tabla 20)

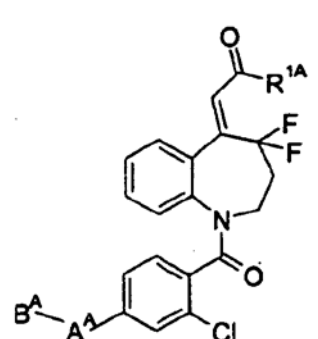
					
Nº	R^{1A}	$-A^A-B^A$	Nº	R^{1A}	$-A^A-B^A$
A1	Gly	-O- Me	A30	Car	-O-(CH ₂) ₂ -ciano
A2	Gly	-O- Et	A31	Etha	-O-CH ₂ CH(Me)OMe
A3	Etha	-O- Et	A32	Etha	-O-CH ₂ CH(Me)OMe
A4	Car	-O- Et	A33	Car	-O-CH ₂ CH(Me)OMe
A5	Etha	-O- iPr	A34	Etha	-O- CH ₂ CF ₂ CF ₃
A6	Car	-O- nBu	A35	Car	-O- CH ₂ CF ₂ CF ₃
A7	Car	-O- iBu	A36	Etha	-O- CH ₂ CF ₂ CF ₂
A8	Gly	-O- tBu	A37	Car	-O- CH ₂ CF ₂ CF ₂
A9	Gly	-O- iAm	A38	Gly	-O-(CH ₂) ₂ OH
A10	Gly	-O- nPen	A39	Etha	-O-(CH ₂) ₂ OH
A11	Etha	-O- nHex	A40	Car	-O-(CH ₂) ₂ OH
A12	Gly	-O- cPen	A41	Gly	-O- CH ₂ CO ₂ H
A13	Gly	-O- Ph	A42	Etha	-O- CH ₂ CO ₂ H
A14	Car	-O- Ph	A43	Car	-O- CH ₂ CO ₂ H

N°	R ^{1A}	-AA-B ^A	N°	R ^{1A}	AA-B ^A
A15	Gly	O-CH ₂ CF ₃	A44	Etha	-N (Me)-iBu
A16	Gly	O-CH ₂ CHF ₂	A45	Car	-N (Me)-iBu
A17	Gly	O-CH ₂ CH≡CH	A46	Etha	-S- Et
A18	Gly	O-(CH ₂) ₂ CH≡CH	A47	Car	-S- Et
A19	Gly	-O (CH ₂) ₂ OMe	A48	Gly	-S- iPr
A20	Car	-O- CH ₂ cPr	A49	Etha	-S- iPr
A21	Gly	-O- CH ₂ cBu	A50	Car	S- iPr
A22	Car	-O- CH ₂ cBu	A51	Gly	-N (Me) CH ₂ CH ₂ OMe
A23	Gly	-O- CH ₂ tBu	A52	Etha	-N (Me)-CH ₂ CH ₂ OMe
A24	Etha	O-CH ₂ tBu	A53	Car	-N (Me)-CH ₂ CH ₂ OMe
A25	Gly	-O- CH ₂ CONH ₂	A55	Gly	-N (Me)-nBu
A27	Gly	-O- CH ₂ CONHMe	A56	Etha	-N (Me)-nBu
A28	Gly	-O-(CH ₂) ₂ -cyano	A57	Car	-N (Me)-nBu
A29	Etha	-O-(CH ₂) ₂ cyano	A58	Etha	-N (nPr)-nPr

(Tabla 21)

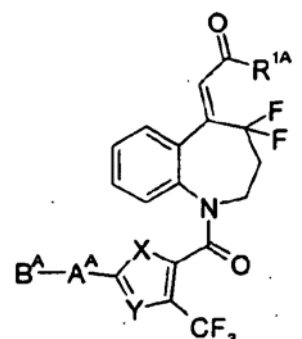
		
N°	R ^{1A}	-AA-B ^A
A59	-NHCH ₂ CH(S-OH)CH ₂ OH	(S)-O-CH ₂ CHFCH ₃
A60	-NHCH ₂ CH(S-OH)CH ₂ OH	(R)-O-CH ₂ CHFCH ₃

(Tabla 22)



N°	R ^{1A}	-AA-BA
A61	Gly	-O- Et
A62	Car	-O- nPr
A63	Gly	-O- iPr
A64	Etha	-O- nBu

(Tabla 23)



N°	R ^{1A}	-X-	Y	-AA-BA
B1	Gly	-N=C-	N	-O- nPr
B2	Etha	-N=C-	N	-O- nPr
B3	Car	-N=C-	N	-O- nPr
B4	Gly	-N=C-	N	-O- iBu
B5	Etha	-N=C-	N	-O- iBu
B6	Car	-N=C-	N	-O- iBu
B7	Gly	-N=C-	N	-S- nPr
B8	Etha	-N=C-	N	-S- nPr
B9	Car	-N=C-	N	-S- nPr
B10	Gly	-N=C-	N	-N (Me)-nPr
B11	Etha	-N=C-	N	-N (Me)-nPr
B12	Car	-N=C-	N	-N (Me)-nPr

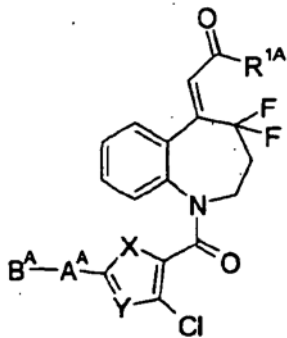
N°	R ^{1A}	-X-	Y	-AA-BA
B13	Gly	-N=N-	CH	-O- nPr
B14	Etha	-N=N-	CH	-O- nPr
B15	Car	-N=N-	CH	-O- nPr
B16	Gly	-N=N-	CH	-O- iBu
B17	Etha	-N=N-	CH	-O- iBu
B18	Car	-N=N-	CH	-O- iBu
B19	Gly	-N=N-	CH	-S- nPr
B20	Etha	-N=N-	CH	-S- nPr
B21	Car	-N=N-	CH	-S- nPr
B22	Gly	-N=N-	CH	-N (Me)-nPr
B23	Etha	-N=N-	CH	-N (Me)-nPr
B24	Car	-N=N-	CH	-N (Me)-nPr
B25	Gly	-S-	N	-O- nPr
B26	Etha	-S-	N	-O- nPr
B27	Car	-S-	N	-O- nPr
B28	Gly	-S-	N	-O- iBu
B29	Etha	-S-	N	-O- iBu
B30	Car	-S-	N	-O- iBu
B31	Gly	-S-	N	-S- nPr
B32	Etha	-S-	N	-S- nPr
B33	Car	S-	N	-S- nPr
B34	Gly	-S-	N	-N (Me)-nPr
B35	Etha	-S-	N	-N (Me)-nPr

(Tabla 24)

N°	R ^{1A}	-X-	Y	-AA-BA
B36	Car	-S-	N	-N (Me)-nPr
B37	Gly	-N=C-	CH	-O- nPr

N°	R ^{1A}	-X-	Y	-AA-BA
B38	Etha	-N=C-	CH	-O- nPr
B39	Car	-N=C-	CH	-O- nPr
B40	Gly	-N=C-	CH	-O- iBu
B41	Etha	-N=C-	CH	-O- iBu
B42	Car	-N=C-	CH	-O- iBu
B43	Gly	-N=C-	CH	-S- nPr
B44	Etha	-N=C-	CH	-S- nPr
B45	Car	-N=C-	CH	-S- nPr
B46	Gly	-N=C-	CH	-N (Me)-nPr
B47	Etha	-N=C-	CH	-N (Me)-nPr
B48	Car	-N=C-	CH	-N (Me)-nPr

(Tabla 25)

				
N°	R ^{1A}	-X-	Y	-AA-BA
B49	Etha	-C=C-	N	-O- nPr
B50	Gly	-C=C-	N	-O- iBu
B51	Etha	-C=C-	N	-O- iBu
B52	Car	-C=C-	N	-O- iBu
B53	Gly	-C=C-	N	-S- nPr
B54	Etha	-C=C-	N	-S- nPr
B55	Car	-C=C-	N	-S- nPr
B56	Gly	-C=C-	N	-N (Me)-nPr
B57	Etha	-C=C-	N	-N (Me)-nPr
B58	Car	-C=C-	N	-N (Me)-nPr
B59	Gly	-S-	CH	-O- nPr
B60	Etha	-S-	CH	-O- nPr
B61	Car	-S-	CH	-O- nPr
B62	Gly	-S-	CH	-O- iBu

N°	R ^{1A}	-X-	Y	-AA-BA
B63	Etha	-S-	CH	-O- iBu
B64	Car	-S-	CH	-O- iBu
B65	Gly	-S-	CH	-S- nPr
B66	Etha	-S-	CH	-S- nPr
B67	Car	-S-	CH	-S- nPr

(Tabla 26)

N°	R ^{1A}	X	Y	-AA-BA
B68	Gly	N	S	-N (Me)-nPr
B69	Etha	N	S	-N (Me)-nPr
B70	Car	N	S	-N (Me)-nPr

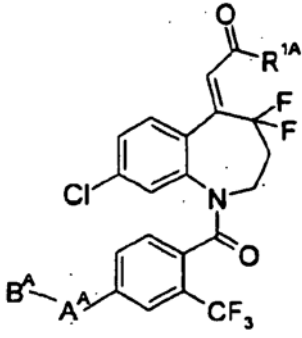
5

(Tabla 27)

N°	R ^{1A}	-AA-BA	N°	R ^{1A}	-AA-BA
C1	Gly	-O- iBu	C10	Gly	-S- iPr
C2	Etha	-O- iBu	C11	Etha	-S- iPr
C3	Car	-O- iBu	C12	Car	-S- iPr
C4	Gly	-O- nBu	C13	Gly	-S- Et
C5	Etha	-O- nBu	C14	Etha	-S- Et

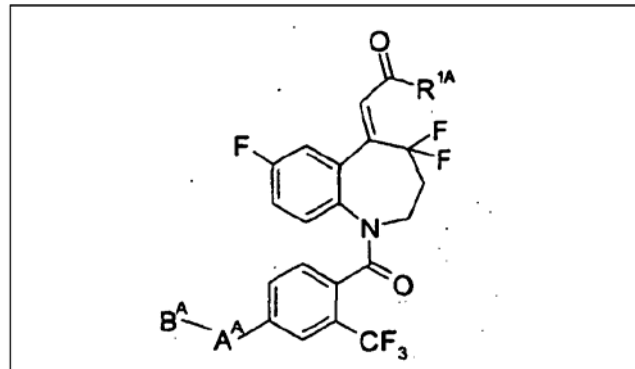
N°	R ^{1A}	-AA-BA	N°	R ^{1A}	-AA-BA
C6	Car	-O- nBu	C15	Car	-S- Et
C7	Gly	-S- nPr	C16	Gly	-N (Me)-nPr
C8	Etha	-S- nPr	C17	Etha	-N (Me)-nPr
C9	Car	-S- nPr	C18	Car	-N (Me)-nPr

(Tabla 28)

					
N°	R ^{1A}	-AA-BA	N°	R ^{1A}	AA-BA
C19	Gly	-O- nPr	C30	Car	-S- nPr
C20	Etha	-O- nPr	C31	Gly	-S- iPr
C21	Car	-O- nPr	C32	Etha	-S- iPr
C22	Gly	-O- iBu	C33	Car	-S- iPr
C23	Etha	-O- iBu	C34	Gly	-S- Et
C24	Car	-O- iBu	C35	Etha	-S- Et
C25	Gly	-O- nBu	C36	Car	-S- Et
C26	Etha	-O- nBu	C37	Gly	-N (Me)-nPr
C27	Car	-O- nBu	C38	Etha	-N (Me)-nPr
C28	Gly	-S- nPr	C39	Car	-N (Me)-nPr
C29	Etha	-S- nPr			

5

(Tabla 29)

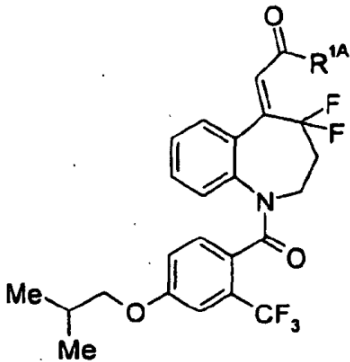


N°	R ^{1A}	-AA-BA	N°	R ^{1A}	-AA-BA
C40	Gly	-O- iBu	C49	Gly	-S- iPr
C41	Etha	-O- iBu	C50	Etha	-S- iPr
C42	Car	-O- iBu	C51	Car	-S- iPr
C43	Gly	-O- nBu	C54	Gly	-S- Et
C44	Etha	-O- nBu	C55	Etha	-S- Et
C45	Car	-O- nBu	C56	Car	-S- Et
C46	Gly	-S- nPr	C57	Gly	-N (Me)-nPr
C47	Etha	-S- nPr	C58	Etha	-N (Me)-nPr
C48	Car	-S- nPt	C59	Car	-N (Me)-nPr

(Tabla 30)

N°	R ^{1A}	-AA-BA	N°	R ^{1A}	-AA-BA
C60	Etha	-O- nPr	C70	Gly	-S- iPr
C61	Gly	-O- iBu	C71	Etha	-S- iPr
C62	Etha	-O- iBu	C72	Car	-S- iPr
C63.	Car	-O- iBu	C73	Gly	-S- Et
C64	Gly	-O- nBu	C74	Etha	-S- Et
C65	Etha	-O- nBu	C75	Car	-S- Et
C66	Car	-O- nBu	C16	Gly	-N (Me)-nPr
C67	Gly	-S- nPr	C77	Etha	-N (Me)-nPr
C68	Etha	-S- nPr	C78	Car	-N (Me)-nPr
C69	Car	-S- nPr			

(Tabla 31)

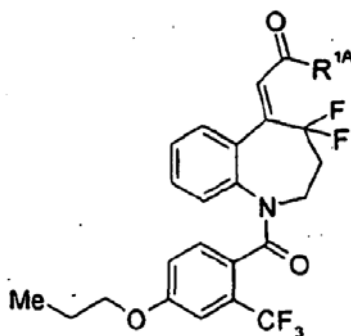


N°	R ^{1A}	N°	R ^{1A}
D1	NHCH ₂ (2-Py)	D33	4-H ₂ NO-pipe
D2	NHPh	D34	NHCH ₂ CO-pyn
D3	NHCH ₂ Ph	D35	NHCH ₂ CO-(3-H-pyn)
D4	NHCH ₂ (2-HO-Ph)	D36	NHCH ₂ CO-(3-HO-pipe)
D5	NHCH ₂ -(3HO- ph)	D37	NHCH ₂ CO-(4-HO-pipe)
D6	NHCH ₂ -(4- HO- Ph)	D38	NH-(3-Ac-Ph)
D7	NHCH ₂ -(2H ₂ NOC-Ph)	D39	NH-(3-MeHNOC-Ph)
D8	NHCH ₂ (3-H ₂ NOC-Ph)	D40	NHCH ₂ (4-H ₂ NO ₂ S-Ph)
D9	NHCH ₂ -(4-H ₂ NOC-Ph)	D41	NH-(3-Ms-Ph)
D10	NH-(₂ -HO- Ph)	D42	NRCH ₂ CO-mor
D11	NH(3-HO-Ph)	D43	NHCH ₂ -(6- HO- 2Py)
D12	NH-(4-HO-Ph)	D44	NHCH ₂ (6-MeO-2-Py)
D13	NH-(2-H ₂ NOC-Ph)	D45	NHCH ₂ -(6-H ₂ NOC-2-Py)
D14	NH-(3-H ₂ NOC-Ph)	D46	NHCH ₂ -(6- ciano - 2- Ph)
D15	NH-(4-H ₂ NOC-Ph)	D47	NHCH ₂ (6-Me ₂ NOC-2-Py)
D16	NH-(CH ₂) ₂ OMe	D48	NHCH ₂ -(6-H ₂ N-2-Py)
D17	NH-(CH ₂) ₃ OH	D49	NHCH ₂ -(6-Me ₂ N-2-Py)
D18	N(CH ₂ CHOH) ₂	D50	NHCH ₂ -(6- F- 2- PY)
D19	NHCH ₂ CH(CH ₂ OH)OH	D51	NHCH ₂ -(6- Cl- 2- PH)
D20	N(Me)CH ₂ CH ₂ OH	D52	NHCH ₂ -(6- Me- 2- Py)
D21	3-HO-pyrr	D53	NHCH ₂ (pirazol-2-ilo)
D22	3-HO-pipe	D54	NHCH ₂ (piridazin-2-ilo)
D23	4-HO-pipe	D55	NHCH ₂ (pirimidin-2-ilo)
D24	NHCH ₂ CONHMe	D56	N(CH ₂ CONH ₂)((CH ₂) ₂ OH)
D25	NHCH ₂ CONMe ₂	D57	NHCH(Me)CH ₂ OH
D26	N(Me)CH ₂ CH ₂ COH ₂	D58	NHCH ₂ (Me)OH
D27	N(Me)CH ₂ CONHMe	D59	NHC(Me) ₂ CH ₂ OH
D28	N(Me)CONMe ₂	D60	NHCH ₂ CMe ₂ OH

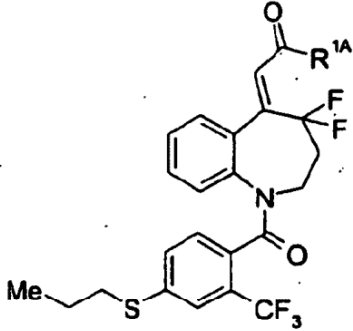
N°	R ^{1A}	N°	R ^{1A}
D29	NH(CH ₂) ₂ CONH ₂	D61	3-oxo-pipa
D30	N(CH ₂ CONH ₂) ₂	D62	NHCH ₂ CO-(3-H ₂ NOC-pipe)
D31	NHCH(CONH ₂)CH ₂ -OH	D63	NHCH ₂ CO-(4-H ₂ NOC-pipe)
D32	3-H ₂ NOC-pipe	D64	NHCH(CH ₂ OH) ₂

(Tabla 32)

N°	R ^{1A}	N°	R ^{1A}
E1	NHCH ₂ Ph	E20	NHCH ₂ -(6-H ₂ NOC-2-Py)
E2	NHCH ₂ -(2- HO- Ph)	E21	NHCH ₂ -(6- ciano- 2- Py)
E3	NHCH ₂ (2-H ₂ NOC-Ph)	E22	NHCH ₂ -(6Me ₂ NOC-2-Py)
E4	NHCH ₂ (3-H ₂ NOC-Ph)	E23	NHCH ₂ -(6H ₂ N-2-Py)
E5	NHCH ₂ (4-H ₂ NOC-Ph)	E24	NHCH ₂ -(6-Me ₂ N-2-Py)
E6	N(Me)CH ₂ CH ₂ OH	E25	NHCH ₂ (6-F-2-Py)
E7	4-HO-pipe	E26	NHCH ₂ -(6- Cl- 2- Py)
E8	N(MeP)CH ₂ CONH ₂	E27	NHCH ₂ (6-Me-2-Py)
E9	N(Me)CH ₂ CONHMe	E28	NHCH ₂ -(pirazol-2-ilo)
E10	N(Me)CH ₂ CONMe ₂	E29	NHCH ₂ -(piridazin-2-ilo)
E11	NHCH(CONH ₂)CH ₂ OH	E30	NHCH ₂ -(pirimidin-2-ilo)
E12	NHCH ₂ CO-(3-HO-pipe)	E31	N(CH ₂ CONH ₂)((CH ₂) ₂ OH)
E13	NH-(3-Ac-Ph)	E32	NHCH(Me)CH ₂ OH
E14	hH-(3-MeHNOC-Ph)	E33	NHCH ₂ CH(Me)OH
E15	NHCH ₂ -(4-HNO ₂ S-Ph)	E34	NHCH ₂ C(Me) ₂ OH
E16	NH-(3-Ms-Ph)	E35	NHCH ₂ CO-(3-H ₂ NOC-pipe)
E17	NHCH ₂ CO-mor	E36	NHCH ₂ CO-(4-H ₂ NOC-pipe)
E18	NRCH ₂ -(6- HO- 2- Py)	E37	NHCH(CH ₂ OH) ₂
E19	NHCH ₂ (6-MeO-2-Py)		



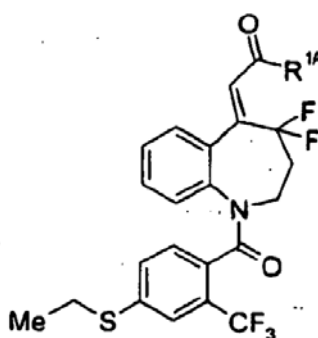
(Tabla 33)



N°	R ^{1A}	N°	R ^{1A}
F1	NHCH ₂ (2-Py)	F33	4-H ₂ NOC-pipe
F2	NHPh	F34	NHCH ₂ CO-pyr
F3	NHCH ₂ Ph	F35	NHCH ₂ CO-(3-HO-pyrr)
F4	NHCH ₂ -(2- HO- Ph)	F36	NHCH ₂ CO-(3-HO-pipe)
F5	NHCH ₂ -(3- HO- Ph)	F37	NHCH ₂ CO-(4-HO-pipe)
F6	NHCH ₂ -(4- HO- Ph)	F38	NH-(3-Ac-Ph)
F7	NHCH ₂ -(2-H ₂ NOC-Ph)	F39	NN-(3-MeHNOC-Ph)
F8	NHCH ₂ -(3-H ₂ NOC-Ph)	F40	NHCH ₂ -(4-H ₂ NO ₂ S-Ph)
F9	NHCH ₂ -(4-H ₂ NOC-Ph)	F41	NH-(3-Ms-Ph)
F10	NH-(2-HO-Ph)	F42	NHCH ₂ CO-morr
F11	NH(3-HO-Ph)	F43	NHCH ₂ -(6- HO- 2- Py)
F12	NH-(4-HO-Ph)	F44	NHCH ₂ -(6- MeO- 2- Py)
F13	NH-(2-H ₂ NOC-Ph)	F45	NHCH ₂ -(6-H ₂ NOC-Py)
F14	NH-(3-H ₂ NOC-Ph)	F46	NHCH ₂ -(6- ciano- 2- Py)
F15	NH-(4-H ₂ NOC-Ph)	F47	NHCH ₂ -(6-Me ₂ NOC2-Py)
F16	NH-(CH ₂) ₂ OMe	F48	NHCH ₂ -(6-H ₂ N-2-Py)
F17	NH-(CH ₂)OH	F49	NHCH ₂ -(6-Me ₂ N-2-Py)
F18	N(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	F50	NHCH ₂ -(6- F- 2- Py)
F19	NHCH ₂ CH(CH ₂ OH)OH	F51	NHCH ₂ -(6- Cl- 2- Py)
F20	N(Me)CH ₂ -CH ₂ OH	F52	NHCH ₂ -(6- Me- 2- Py)
F21	3-HO-pyrr	F53	NHCH ₂ -(pirazol-2-ilo)
F22	3-HC-pipe	F54	NHCH ₂ -piridazin-2-ilo)
F23	4-HO-pipe	F55	NHCH ₂ -(pirimidin-2-ilo)
F24	NHCH ₂ CONHMe	F56	N(CH ₂ CONH ₂)((CH ₂) ₂ OH)
F25	NHCH ₂ CONMe ₂	F57	NHCH(Me)CH ₂ OH
F26	N(Me)CH ₂ ONH ₂	F58	NHCH ₂ CH(Me)OH
F27	N(Me)CH ₂ CONHMe	F59	NHC(Me) ₂ CH ₂ OH
F28	N(Me)CH ₂ CONMe ₂	F60	NHCH ₂ C(Me) ₂ OH

N°	R ^{1A}	N°	R ^{1A}
F29	NH(CH ₂) ₂ CONNH ₂	F61	3-oxo-pipa
F30	N(CH ₂ CONH ₂) ₂	F62	NHCH ₂ CO-(3-H ₂ NOC-pipe)
F31	NHCHCONH ₂ CH ₂ OH	F63	NHCH ₂ CO-(4-H ₂ NOC-pipe)
F32	3-H ₂ NOC-pipe	F64	NHCH(CH ₂ OH) ₂

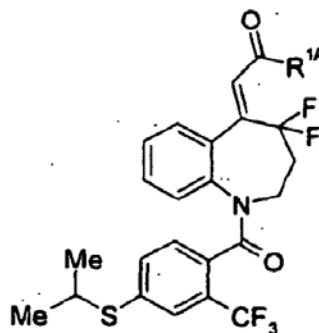
(Tabla 34)

			
N°	R ^{1A}	N°	R ^{1A}
G1	NHCH ₂ -(2- Py)	G32	NHCH ₂ CO-pyrr
G2	NHPh	G33	NHCH ₂ CO-(3-HO-pyrr)
G3	NHCH ₂ Ph	G34	NHCH ₂ CO-(3-HO-pipe)
G4	NHCH ₂ -(2- HO- Ph)	G35	NHCH ₂ CO-(4-HO-pipe)
G5	NHCH ₂ -(3- HO- Ph)	G36	NH-(3-Ac-Ph)
G6	NHCH ₂ -(4- HO- Ph)	G37	NH-(3-MeHNOC-Ph)
G7	NHCH ₂ -(2-H ₂ NOC-Ph)	G38	NHCH ₂ (4-H ₂ NO ₂ S-Ph)
G8	NHCH ₂ -(3-H ₂ NOC-Ph)	G39	NH(3-Ms-Ph)
G9	NHCH ₂ -(4-H ₂ NOC-Ph)	G40	NHCH ₂ CO-mor
G10	NH-(2-HO-Ph)	G41	NHCH ₂ -(6HO- 2- Py)
G11	NH-(3-HO-Ph)	G42	NHCH ₂ -(6- MeO- 2- Py)
G12	NH(4-HO-Ph)	G43	NHCH ₂ -(6-H ₂ NOC-2-Py)
G13	NH(2-H ₂ NOC-Ph)	G44	NHCH ₂ -(6- ciano- 2- Py)
G14	NH(4-H ₂ NOC-Ph)	G45	NHCH ₂ -(6-Me ₂ NOC-2-Py)
G15	NH-(CH ₂) ₂ OMe	G46	NHCH ₂ -(6H ₂ N-2-Py)
G16	NH-(CH ₂) ₃ OH	G47	NHCH ₂ -(6-Me ₂ N-2-Py)
G17	N(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	G48	NHCH ₂ -(6- F- 2- Py)
G18	NHCH ₂ CH(CH ₂ OH)OH	G49	NHCH ₂ -(6- Cl- 2- Py)
G19	N(Me)CH ₂ CH ₂ OH	G50	NHCH ₂ -(6- Me- 2- Py)
G20	3-HO-pyrr	G51	NHCH ₂ -(pirazol-2-ilo)
G21	3-HOpipa	G52	NHCH ₂ -(piridazin-2-ilo)

N°	R ^{1A}	N°	R ^{1A}
G22	4-HO-pipe	G53	NHCH ₂ -(pirimidin-2-ilo)
G23	NHCH ₂ CONHMe	G54	N(CH ₂ CONH ₂)((CH ₂) ₂ OH)
G24	NHCH ₂ CONMe ₂	G55	NHCH(Me)CH ₂ OH
G25	N(Me)CH ₂ CONH ₂	G56	NHCH ₂ CH(Me)OH
G26	N(Me)CH ₂ CONHMe	G57	NHC(Me) ₂ CH ₂ OH
G27	N(Me)CH ₂ CONMe ₂	G58	NHCH ₂ C(Me) ₂ OH
G28	N(CH ₂ CONH ₂) ₂	G59	3-oxo-pipa
G29	NHCH(CONH ₂)CH ₂ OH	G60	NHCH ₂ CO-(3-H ₂ NOC-pipe)
G30	3-H ₂ NOC-pipe	G61	NHCH ₂ CO-(4-H ₂ NOC-pipe)
G31	4-H ₂ NOC-pipe	G62	NHCH(CH ₂ OH) ₂

(Tabla 35)

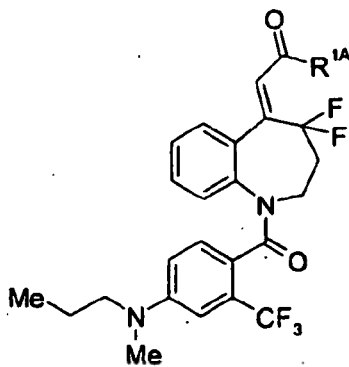
N°	R ^{1A}	N°	R ^{1A}
H1	NHCH ₂ -(2- Py)	H33	4-H ₂ NOC-pipe
H2	NHPh	H34	NHCH ₂ CO-porr
H3	NHCH ₂ Ph	H35	NHCH ₂ CO-(3-HO-pyrr)
H4	NHCH ₂ -(2- HO- Ph)	H36	NHCH ₂ CO-(3-HO-pipe)
H5	NHCH ₂ -(3- HO- Ph)	H37	NHCH ₂ CO4-HO-pipe)
H6	NHCH ₂ -(4- HO- Ph)	H38	NH(3-Ac-Ph)
H7	NHCH ₂ -(2H ₂ -4NOC-Ph)	H39	NH(3-MeHNOC-Ph)
H8	NHCH ₂ -(3-H ₂ NOC-Ph)	H40	NHCH ₂ -(4-H ₂ NO ₂ S-Ph)
H9	NHCH ₂ -(4-H ₂ NOC-Ph)	H41	NH-(3-Ms-Ph)
H10	NH-(2-HOPh)	H42	NHCH ₂ CO-mor
H11	NH-(3-HO-Ph)	H43	NHCH ₂ -(6- HO- 2- Py)
H12	NH-(4-HOPh)	H44	NHCH ₂ -(6- MeO- 2- Py)
H13	NH-(2H ₂ NOC-Ph)	H45	NHCH ₂ -(6-H ₂ NOC-2-Py)
H14	NH-(3-H ₂ NOC-Ph)	H46	NHCH ₂ -(6- ciano- 2- Py)
H15	NH-(4-H ₂ NOC-Ph)	H47	NHCH ₂ -(6-Me ₂ NOC-2-Py)



N°	R ^{1A}	N°	R ^{1A}
B16	NH-(CH ₂) ₂ OMe	H48	NHCH ₂ -(6-H ₂ N-2-Py)
H17	NH-(CH ₂) ₃ OH	H49	NHCH ₂ -(6Me ₂ N-2-Py)
H18	N(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	H50	NHCH ₂ -(6- F- 2- Py)
H19	NHCH ₂ CH(CH ₂ OH)OH	H51	NHCH ₂ -(6- Cl- 2- Py)
H20	N(Me)CH ₂ CH ₂ OH	H52	NHCH ₂ -(6Me- 2- Py)
H21	3-HO-pyrr	H53	NHCH ₂ -(pirazol-2-ilo)
H22	3-HO-pipe	H54	NHCH ₂ -(piridazin-2-ilo)
H23	4-HD-pipe	H55	NHCH ₂ -(pirimidin-2-ilo)
H24	NHCH ₂ CONHMe	H56	N(CH ₂ CONH ₂)((CH ₂) ₂ (OH))
H25	NRCH ₂ CONMe ₂	H57	NHCH(Me)CH ₂ OH
H26	N(Me)CH ₂ CONNH ₂	H58	NHCH ₂ CH(Me)OH
H27	N(Me)CH ₂ CONHMe	H59	NHC(Me) ₂ CH ₂ OH
H28	N(Me)CH ₂ CONMe	H60	NHCH ₂ C(Me) ₂ OH
H29	NH(CH) ₂ CONH ₂	H61	3-oxo-pipa
H30	N(CH ₂ CONH ₂) ₂	H62	NHCH ₂ CO-(3-H ₂ NOC-pipe)
H31	NHCH(CONH ₂)CH ₂ OH	H63	NHCH ₂ CO-(4-H ₂ NOC-pipe)
H32	3-H ₂ NOC-pipe	H64	NHCH(CH ₂ OH) ₂

(Tabla 36)

N°	R ^{1A}	N°	R ^{1A}
11	NHCH ₂ -(2- Py)	133	4-H ₂ NOC-pipe
12	NHPh	134	NHCH ₂ CO-pyrr
13	NHCH ₂ Ph	135	NHCH ₂ CO-(3-HO-pyrr)
14	NHCH ₂ -HO- Ph)	136	NHCH ₂ CO-(-3-HP-pipe)
15	NHCH ₂ -(3- HO- Ph)	B7	NHCH ₂ CO-(4-HO-pipe)
16	NHCH ₂ -(4- HO- Ph)	138	NH-(3-Ac-Ph)
17	NHCH ₂ -(2-H ₂ NOC-Ph)	139	NH(3-MeHNOC-Ph)

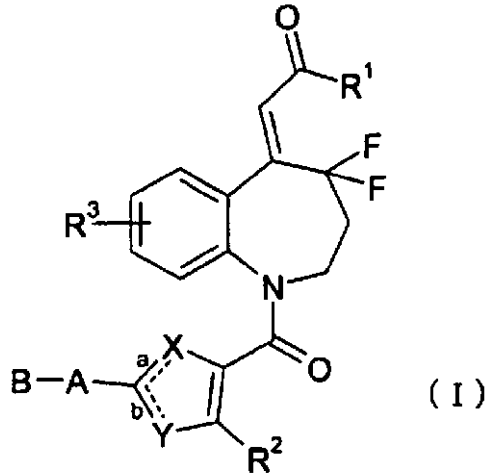


N°	R ^{1A}	N°	R ^{1A}
18	NHCH ₂ -(3-H ₂ NOC-Ph)	140	NHCH ₂ -(4-H ₂ NO ₂ -S- Ph)
19	NHCH ₂ -(4-H ₂ NOC-Ph)	141	NH-(3-Ms-Ph)
110	NH(2-HO-Ph)	142	NHCH ₂ CO-mor
111	NH-(3-HO-Ph)	143	NHCH ₂ -(6- HO- 2- Py)
112	NH-(4-HO-Ph)	144	NHCH ₂ -(6- MeO- 2- Py)
113	NH-(2-H ₂ NOC-Ph)	145	NHC ₂ -(6-H ₂ NOC-2-Py)
114	NH-(3-H ₂ NOC-Ph)	146	NHCH ₂ -(6- ciano- 2- Py)
115	NH-(4-H ₂ NOC-Ph)	147	NHCH ₂ -(6-Me ₂ NOC-2-Py)
116	NH-(CH ₂) ₂ OMe	148	NHCH ₂ -(6-H ₂ N-2-Py)
117	NH-(CH ₂) ₃ OH	149	NHCH ₂ -(6- MeN- 2- Py)
118	N(CH ₂ CHOH) ₂	150	NH ₂ -(6- F- 2- Py)
119	NHCH ₂ CH(CH ₂ OH) OH	151	NHCH ₂ -(6- Cl- 2- Py)
120	N(Me)CH ₂ CH ₂ OH	152	NHCH ₂ -(6- Me- 2- Py)
121	3-HO-pyrr	153	NHCH ₂ -(pirazol-2-ilo)
122	3-HO-pipe	154	NHCH ₂ -(piridazin-2-ilo)
123	4-HO-pipe	155	NHCH ₂ -(pirimidin-2-ilo)
124	NHOCH ₂ CONHMe	156	N(CH ₂ CONH ₂)((CH ₂)OH)
125	NHCH ₂ CONMe ₂	157	NHCH(Me)CH ₂ OH
126	N(Me)CH ₂ CONH ₂	158	NHCH ₂ CH(Me)OH
127	N(Me)CH ₂ CONHMe	159	NHC(Me) ₂ CH ₂ OH
128	NO(Me)CH ₂ CONMe ₂	160	NHCH ₂ C(Me) ₂ OH
129	NH(CH ₂) ₂ CONH ₂	161	3-oxo-pipa
130	N(CH ₂ CONH ₂) ₂	162	NHCH ₂ CHO-(3-H ₂ NOC-pipe)
131	NHCH(CONH ₂) CH ₂ OH	163	NHCH ₂ CO-(4-H ₂ NOC-pipe)
132	3-H ₂ NOC-pipe	164	NHCH(CH ₂ OH) ₂

REIVINDICACIONES

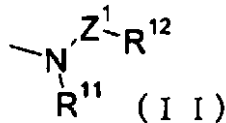
1. Un derivado de 4,4-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepina representado por una fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

5



[los símbolos de la fórmula significan lo siguiente,
R¹: un grupo representado por una fórmula

10



en la que,

15

Z¹: enlace sencillo, alquileno inferior o -alquileno inferior-C(=O)-,

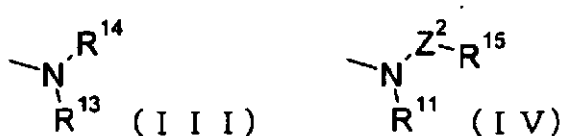
R¹¹: alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, -O-alquilo inferior, -CO₂H, -CO₂-alquilo inferior y carbamoilo que puede estar sustituido con uno o dos alquilos inferiores, o -H,

20

R¹²: (1) cuando Z¹ representa un enlace sencillo o alquileno inferior, -H, -OH, -O-alquilo inferior, -CO₂H, -CO₂-alquilo inferior, carbamoilo que puede estar sustituido con uno o dos alquilos inferiores, arilo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los grupos sustituyentes mostrados en los siguientes (a) a (h), cicloalquilo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los grupos sustituyentes mostrados en los siguientes (a) a (h), anillo hetero aromático que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los grupos sustituyentes mostrados en los siguientes (a) a (h) o anillo hetero no aromático que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los grupos sustituyentes mostrados en los siguientes (a) a (h),

25

(2) cuando Z¹ representa -alquileno inferior-C(=O)-, un grupo representado por la fórmula (III) o una fórmula (IV),



30

en la que,

Z²: enlace sencillo o alquileno inferior,

R¹⁵: -H, -OH, -O-alquilo inferior, -CO₂H, -CO₂-alquilo inferior, carbamoilo que puede estar sustituido con uno o dos alquilos inferiores, arilo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los grupos sustituyentes mostrados en los siguientes (a) a (h), cicloalquilo que puede estar sustituido con uno o más grupos

35

seleccionados entre los grupos sustituyentes mostrados en los siguientes (a) a (h), anillo hetero aromático que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los grupos sustituyentes mostrados en los siguientes (a) a (h) o anillo hetero no aromático que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los grupos sustituyentes mostrados en los siguientes (a) a (h),

R^{13} , R^{14} : junto con el átomo de nitrógeno no adyacente, grupo amino cíclico no aromático que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los grupos sustituyentes mostrados en los siguientes (a) a (h),

R^2 : CF_3 o halógeno,

R^3 : H o halógeno,

a: un enlace sencillo,

b: un doble enlace,

-X-: $-CH=CH-$,

-Y-: $-CH-$,

-A-: $-O-$, $-S-$, $-NH-$ o $-N$ (alquilo inferior),

B: alquilo inferior, alqueno inferior o alquino inferior, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los grupos sustituyentes mostrados en los siguientes (a) a (g); o cicloalquilo o arilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los grupos sustituyentes mostrados en los siguientes (a) a (h), donde los sustituyentes (a) a (h) son como se indica a continuación:

(a) halógeno,

(b) $-OH$, $-O-R^Z$, $-O$ -arilo, $-OCO-R^Z$, oxo ($=O$),

(c) $-SH$, $-S-R^Z$, $-S$ -arilo, $-SO-R^Z$, $-SO$ -arilo, $-SO_2-R^Z$, $-SO_2$ -arilo, sulfamoilo que puede estar sustituido con 1 ó 2 R^Z ,

(d) amino que puede estar sustituido con 1 ó 2 R^Z , $-NHCO-R^Z$, $-NHCO$ -arilo, $-NHSO_2-R^Z$, $-NHSO_2$ -arilo, nitro,

(e) $-CHO$, $-CO-R^Z$, $-CO_2H$, $-CO_2-R^Z$, carbamoilo que puede estar sustituido con 1 ó 2 R^Z , ciano,

(f) arilo o cicloalquilo que puede estar sustituido respectivamente con uno o más grupos seleccionados entre la clase que consiste en $-OH$, $-O$ -alquilo inferior, amino que puede estar sustituido con 1 ó 2 alquilo inferior, carbamoilo que puede estar sustituido con 1 ó 2 alquilo inferior, arilo, anillo hetero aromático, halógeno y R^Z ,

(g) anillo hetero aromático o anillo hetero no aromático que puede estar sustituido respectivamente con uno o más grupos seleccionados entre la clase que consiste en $-OH$, $-O$ -alquilo inferior, amino que puede estar sustituido con 1 ó 2 alquilo inferior, carbamoilo que puede estar sustituido con 1 ó 2 alquilo inferior, arilo, anillo hetero aromático, halógeno y R^Z , (h) alquilo inferior o alqueno inferior que puede estar sustituido respectivamente con uno o más grupos seleccionados entre los grupos sustituyentes mostrados en los (a) a (g) mencionados anteriormente, y

R^Z : alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre la clase que consiste en $-OH$, $-O$ -alquilo inferior, amino que puede estar sustituido con 1 ó 2 alquilo inferior, carbamoilo que puede estar sustituido con 1 ó 2 alquilo inferior, arilo, anillo hetero aromático y halógeno, y donde

el término "alquilo inferior" se refiere a un grupo monvalente de cadena de carbonos C_{1-6} lineal o ramificada,

el término "alqueno inferior" se refiere a un grupo divalente de cadena de carbonos C_{1-6} lineal o ramificada,

el término "alqueno inferior" se refiere a un grupo monvalente de cadena de carbonos C_{2-6} lineal o ramificada, que tiene al menos un doble enlace,

el término "alquino inferior" se refiere a un grupo monvalente de cadena de carbonos C_{2-6} lineal o ramificada que tiene al menos un triple enlace,

el término "cicloalquilo" se refiere a un grupo monvalente de anillo de hidrocarburo no aromático C_{3-8} que puede tener un enlace parcialmente insaturado,

el término "arilo" se refiere a un grupo monvalente de anillo de hidrocarburo aromático, de monocíclico a tricíclico, C_{6-14} ,

el término "anillo hetero aromático" se refiere a un grupo monvalente de anillo aromático de monocíclico a tricíclico que tiene un átomo o átomos hetero,

el término "anillo hetero no aromático" se refiere a un grupo monvalente de anillo de 5 a 7 miembros que tiene un átomo o átomos hetero, que puede tener un enlace parcialmente insaturado y puede estar condensado con un anillo arilo o hetero aromático, y

el término "grupo amino cíclico no aromático" se refiere a un grupo monvalente de amina cíclica no aromática de 3 a 10 miembros, que tiene opcionalmente nitrógeno, oxígeno o azufre, que puede tener un enlace parcialmente insaturado].

2. El compuesto descrito en la reivindicación 1, en el que -A- es $-O-$.

3. El compuesto descrito en la reivindicación 2, en el que -B es alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre los grupos sustituyentes mostrados en los (a) a (g) mencionados en la reivindicación 1.

4. El compuesto descrito en la reivindicación 3, en el que R² es trifluorometilo, y R³ es -H o -F.

5. El compuesto descrito en la reivindicación 1, que es

- 5 (2Z)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-{4,4,7-trifluoro-1-[4-{{(2R)-2-fluoropropil}oxi}-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilideno}acetamida,
 (2Z)-N-(2-hidroxietyl)-2-{4,4,7-trifluoro-1-[4-{{(2S)-2-fluoropropil}oxi}-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilideno}acetamida,
 10 (2Z)-N-(2-hidroxietyl)-2-{4,4,7-trifluoro-1-[4-{{(2R)-2-fluoropropil}oxi}-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilideno}acetamida,
 (2Z)-2-{4,4-difluoro-1-[4-{{(2R)-2-fluoropropil}oxi}-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilideno}-N-[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]acetamida,
 3-[(2Z)-2-{4,4,7-trifluoro-1-[4-{{(2R)-2-fluoropropil}oxi}-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilideno}acetil)amino]propanamida,
 15 (2Z)-N-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]-2-{4,4,7-trifluoro-1-[4-{{(2R)-2-fluoropropil}oxi}-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilideno}acetamida,
 (2Z)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-{4,4,7-trifluoro-1-[4-{{(2S)-2-fluoropropil}oxi}-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilideno}acetamida,
 20 (2Z)-2-{1-[4-(2,2-difluoropropoxi)-2-(trifluorometil)benzoil]-4,4-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilideno}-N-(2-hidroxietyl)acetamida,
 (2Z)-2-{4,4-difluoro-1-[4-{{(2S)-2-fluoropropil}oxi}-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilideno}-N-(2-hidroxietyl)acetamida,
 (2Z)-2-{4,4-difluoro-1-[4-{{(2R)-2-fluoropropil}oxi}-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilideno}-N-(2-hidroxietyl)acetamida,
 25 (2Z)-2-{1-[4-(2,2-difluoropropoxi)-2-(trifluorometil)benzoil]-4,4,7-trifluoro-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilideno}-N-(2-hidroxietyl)acetamida,
 (2Z)-N-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]-2-{4,4,7-trifluoro-1-[4-propoxi-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilideno}acetamida,
 (2Z)-2-{4,4-difluoro-1-[4-{{(2S)-2-fluoropropil}oxi}-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilideno}-N-[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]acetamida,
 (2Z)-2-{4,4-difluoro-1-[4-{{(2R)-2-fluoropropil}oxi}-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilideno}-N-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]acetamida,
 3-[(2Z)-2-{4,4,7-trifluoro-1-[4-{{(2S)-2-fluoropropil}oxi}-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilideno}acetil)amino]propanamida,
 35 (2Z)-N-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]-2-{4,4,7-trifluoro-1-[4-{{(2S)-2-fluoropropil}oxi}-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilideno}acetamida,
 3-[(2Z)-2-{1-[4-(2,2-difluoropropoxi)-2-(trifluorometil)benzoil]-4,4,7-trifluoro-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilideno}acetil)amino]propanamida,
 (2Z)-2-{4,4-difluoro-1-[4-propoxi-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilideno}-N-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]acetamida, o
 40 (2Z)-2-{4,4-difluoro-1-[4-propoxi-2-(trifluorometil)benzoil]-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ilideno}-N-[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]acetamida,
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

45 6. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto descrito en la reivindicación 1 como principio activo.

7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6 para su uso en un método para tratar la frecuencia urinaria, incontinencia urinaria, enuresis, diabetes insípida central, nocturia y enuresis nocturna.

50 8. Uso del compuesto descrito en la reivindicación 1 para la preparación de una composición farmacéutica para tratar la frecuencia urinaria, incontinencia urinaria, enuresis, diabetes insípida central, nocturia y enuresis nocturna.