

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 866**

51 Int. Cl.:  
**C07D 243/24** (2006.01)  
**A61K 31/5513** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08735983 .2**  
96 Fecha de presentación: **09.04.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2137167**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.12.2009**

54 Título: **DERIVADOS DE DIHIDRO-BENZO[B][1,4]DIAZEPIN-2-ONA-SULFONAMIDA.**

30 Prioridad:  
**19.04.2007 EP 07106522**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**07.12.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**07.12.2011**

73 Titular/es:  
**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG  
GRENZACHERSTRASSE, 124  
4070 BASEL, CH**

72 Inventor/es:  
**GATTI MCARTHUR, Silvia;  
WICHMANN, Juergen y  
WOLTERING, Thomas Johannes**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

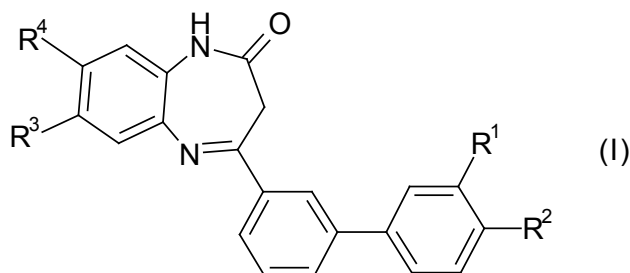
ES 2 369 866 T3

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

Derivados de dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona-sulfonamida

- 5 La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I, un proceso para la obtención de los mismos, así como a su utilización para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de trastornos del SNC y a composiciones farmacéuticas que los contienen.



en la que:

- 10  $R^1$  es H y  $R^2$  es  $-S(O)_2-NR^aR^b$  o  $R^2$  es H y  $R^1$  es  $-S(O)_2-NR^aR^b$ ;  
 $R^3$  es H, flúor, cloro, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$  o  $NR^aR^b$ ;  
 $R^4$  es cloro, haloalquilo  $C_{1-6}$  o arilo opcionalmente sustituido por halógeno; y  
 $R^a$  y  $R^b$  se eligen con independencia entre el grupo formado por H, alquilo  $C_{1-6}$  e hidroxialquilo  $C_{2-6}$ ;

15 así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- Ahora se ha encontrado de modo sorprendente que los compuestos de la fórmula general I son antagonistas de receptor metabotrópico de glutamato. Los compuestos de la fórmula I se distinguen por sus propiedades terapéuticamente valiosas.

En el sistema nervioso central (SNC) tiene lugar la transmisión de estímulos por interacción de un neurotransmisor, que es enviado por una neurona, con un neuroreceptor.

- 25 El ácido L-glutámico es el neurotransmisor más habitual del SNC y desempeña un papel único en una gran variedad de procesos fisiológicos. Los receptores de estímulos dependientes del glutamato se dividen en dos grupos principales. El primer grupo principal, a saber los receptores ionotrópicos, forma canales iónicos controlados por ligandos. Los receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR) forman el segundo grupo principal y, además, pertenecen al grupo de los receptores fijados sobre proteína G.

- 30 Actualmente se conocen ocho miembros diferentes de estos mGluR y además algunos de ellos tienen subtipos. Con arreglo a su homología de secuencia, a los mecanismos de transducción de señales y a la selectividad de agonistas, estos ocho receptores pueden subdividirse en tres subgrupos: el mGluR1 y el mGluR5 pertenecen al grupo I, el mGluR2 y el mGluR3 pertenecen al grupo II y el mGluR4, el mGluR6, el mGluR7 y el mGluR8 pertenecen al grupo III.

- Los ligandos de receptores metabotrópicos de glutamato que pertenecen al grupo II pueden utilizarse para el tratamiento o prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, por ejemplo la psicosis, la epilepsia, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, los trastornos cognitivos y déficits de memoria.

- 40 Otras indicaciones que pueden tratarse al respecto son la función cerebral restringida, provocada por operaciones de "bypass" o trasplantes, riego sanguíneo pobre del cerebro, lesiones de la columna vertebral, lesiones craneales, hipoxia causada por el embarazo, paro cardíaco e hipoglucemia. Otras indicaciones tratables son la isquemia, la corea de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la demencia provocada por el SIDA, las lesiones oculares, la retinopatía, el parkinsonismo idiopático o el parkinsonismo provocado por medicamentos así como los estados patológicos que conducen a funciones de deficiencia de glutamato, p.ej. espasmos musculares, convulsiones, migraña, incontinencia urinaria, adicción a la nicotina, adicción a productos opiáceos, ansiedad, vómitos, discinesia, depresiones, cáncer de colon, trastornos del sueño, trastornos del ritmo circadiano y glioma, ya que se ha observado que los antagonistas del mGluR2 reducen la proliferación de las células del glioma humano (J. Neurochem. 84(6), 1288-95, marzo de 2003).

- La WO 01/29011 describe derivados de benzodiazepina como antagonistas de receptor de glutamato metabotrópico y la WO 02/083 665 describe derivados de dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona como antagonistas de receptor de glutamato metabotrópico.

55

Son objetos de la invención los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables en sí y como sustancias farmacéuticamente activas, su obtención, los medicamentos basados en un compuesto de la invención y a su fabricación, así como el uso de los compuestos de la invención para el control o la prevención de las enfermedades del tipo ya mencionado, y también para la producción de los medicamentos correspondientes.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden utilizarse también en forma de sus profármacos. Son ejemplos de ello los ésteres, los N-óxidos, los ésteres fosfato, los ésteres de glucoamida, los conjugados de glicéridos y similares. Al valor de los compuestos presentes, los profármacos pueden añadir ventajas en la absorción, en la farmacocinética de la distribución y en el transporte hacia el cerebro.

A menos que se indique lo contrario, los términos siguientes empleados en la presente descripción, tienen las definiciones que se establecen a continuación. El término "alquilo" o "alquilo C<sub>1-6</sub>" indica restos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, de 1 a 6 átomos de carbono (alquilo C<sub>1-6</sub>), con preferencia de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo el metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, i-butilo, t-butilo, así como aquellos grupos que se ilustran en los compuestos descritos en los siguientes ejemplos de la invención.

El término "haloalquilo C<sub>1-6</sub>" indica un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> ya definido antes, que está sustituido por uno o más átomos de halógeno, en particular Cl, F o I, con preferencia tres Cl o dos o tres F, es decir CCl<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub> y CF<sub>3</sub> así como aquellos grupos que se ilustran en los compuestos descritos en los siguientes ejemplos de la invención.

El término "hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>" indica un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> ya definido antes, que está sustituido por uno o más, con preferencia uno, dos o tres grupos hidroxilo (OH), y con mayor preferencia por un grupo hidroxilo.

El término "alcoxi C<sub>1-6</sub>" indica un resto alquilo C<sub>1-6</sub> en el sentido de la definición anterior, que está unido mediante un átomo de oxígeno. Los ejemplos de restos "alcoxi C<sub>1-6</sub>" incluyen al metoxi, etoxi, isopropoxi, así como aquellos grupos que se ilustran en los compuestos descritos en los siguientes ejemplos de la invención.

El término "haloalcoxi C<sub>1-6</sub>" indica un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> ya definido antes, que está sustituido por uno o más átomos de halógeno, en particular Cl, F o I, con preferencia tres Cl o dos o tres F, es decir OCHF<sub>2</sub> y OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> así como aquellos grupos que se ilustran en los compuestos descritos en los siguientes ejemplos de la invención.

El término "arilo" indica un resto hidrocarburo aromático cíclico monovalente, por ejemplo fenilo, naftilo, bifenilo o indanilo.

La expresión "R" junto con boro y los dos oxígenos forma un anillo heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones" indica un anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir, que tiene 5 ó 6 eslabones que comprenden por lo menos un átomo de boro y dos átomos de oxígeno que forman parte del mismo, los demás eslabones del anillo son átomos de carbono. Los ejemplos de tales heterocicloalquilos son el 4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolanilo o el 5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborinanilo. Los sustituyentes son con preferencia 1-4 grupos alquilo C<sub>1-6</sub>, p.ej. metilo.

El término "halógeno" abarca al flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) e yodo (I).

El término "opcionalmente sustituido" indica que el grupo químico en cuestión puede estar sustituido por uno o más sustituyentes enumerados al respecto, por ejemplo por uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez sustituyentes, en función de la valencia y de las posiciones que dicho grupo pueda tener libres.

El término "sal de adición farmacéuticamente aceptable" indica cualquier sal derivada de un ácido o de una base inorgánicos u orgánicos.

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son antagonistas del receptor metabotrópico de glutamato y pueden utilizarse para el tratamiento o prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, tales como la sicosis, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, los trastornos cognitivos y los déficits de memoria. Otras indicaciones tratables son la función cerebral restringida, causada por operaciones de "bypass" o trasplantes, riego sanguíneo pobre del cerebro, lesiones de la columna vertebral, lesiones craneales, hipoxia causada por el embarazo, paro cardíaco e hipoglucemia. Otras indicaciones tratables son el dolor agudo y crónico, la corea de Huntington, el ALS, la demencia causada por el SIDA, las lesiones oculares, la retinopatía, el parkinsonismo idiopático o el parkinsonismo causado por medicamentos así como los estados patológicos que pueden desembocar en funciones deficientes en glutamato, por ejemplo los espasmos musculares, las convulsiones, la migraña, la incontinencia urinaria, la adicción a la nicotina, las sicosis, la adicción a productos opiáceos, la ansiedad, los vómitos, la discinesia, la depresión, el cáncer de colon, los trastornos de sueños, los trastornos del ritmo circadiano y el glioma.

Están comprendidos también dentro de los compuestos de la fórmula (I) según la invención aquellos compuestos en los que:

$R^1$  es H y  $R^2$  es  $-S(O)_2-NR^aR^b$  o  $R^2$  es H y  $R^1$  es  $-S(O)_2-NR^aR^b$ ;  
 $R^3$  es H, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , o  $NR^aR^b$ ;  
 $R^4$  es haloalquilo  $C_{1-6}$  o arilo opcionalmente sustituido por halógeno;  
y  $R^a$  y  $R^b$  se eligen con independencia entre el grupo formado por H y alquilo  $C_{1-6}$ ;

5 así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En cierta forma de ejecución, el compuesto de la fórmula (I) según la invención es uno de aquellos, en los que  $R^1$  es H y  $R^2$  es  $-S(O)_2-NR^aR^b$ .

10 Si  $R^1$  es H y  $R^2$  es  $-S(O)_2-NR^aR^b$ ,  $R^a$  y  $R^b$  pueden ser, ambos, H, abarcando por ejemplo a los siguientes compuestos:

15 amida del ácido 3'-(8-metil-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-bifenil-4-sulfónico;  
amida del ácido 3'-(4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-bifenil-4-sulfónico;  
amida del ácido 3'-(8-etoxi-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-bifenil-4-sulfónico;  
amida del ácido 3'-(8-dimetilamino-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-bifenil-4-sulfónico;  
amida del ácido 3'-[8-(isobutil-metil-amino)-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-bifenil-4-sulfónico;  
20 amida del ácido 3'-[7-(2-fluor-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-bifenil-3-sulfónico; y  
amida del ácido 3'-(8-isobutilamino-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-bifenil-4-sulfónico.

Si  $R^1$  es H y  $R^2$  es  $-S(O)_2-NR^aR^b$ ,  $R^a$  puede ser H y  $R^b$  puede ser alquilo  $C_{1-6}$ , que abarcan por ejemplo los compuestos siguientes:

25 tert-butilamida del ácido 3'-(4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-bifenil-4-sulfónico; o  
tert-butilamida del ácido 3'-(8-etoxi-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-bifenil-4-sulfónico.

En otra forma de ejecución, el compuesto de la fórmula (I) según la invención es uno de aquellos, en los que  $R^2$  es H y  $R^1$  es  $-S(O)_2-NR^aR^b$ .

30 Si  $R^2$  es H y  $R^1$  es  $-S(O)_2-NR^aR^b$ ,  $R^a$  y  $R^b$  pueden ser, ambos, H, que abarcan por ejemplo los compuestos siguientes:

35 amida del ácido 3'-(8-metil-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-bifenil-3-sulfónico;  
amida del ácido 3'-(4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-bifenil-3-sulfónico;  
amida del ácido 3'-(8-etoxi-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-bifenil-3-sulfónico;  
amida del ácido 3'-(8-dimetilamino-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-bifenil-3-sulfónico;  
amida del ácido 3'-[8-(isobutil-metil-amino)-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-bifenil-3-sulfónico;  
40 amida del ácido 3'-[7-(2-fluor-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-bifenil-4-sulfónico; y  
amida del ácido 3'-(8-isobutilamino-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-bifenil-3-sulfónico.

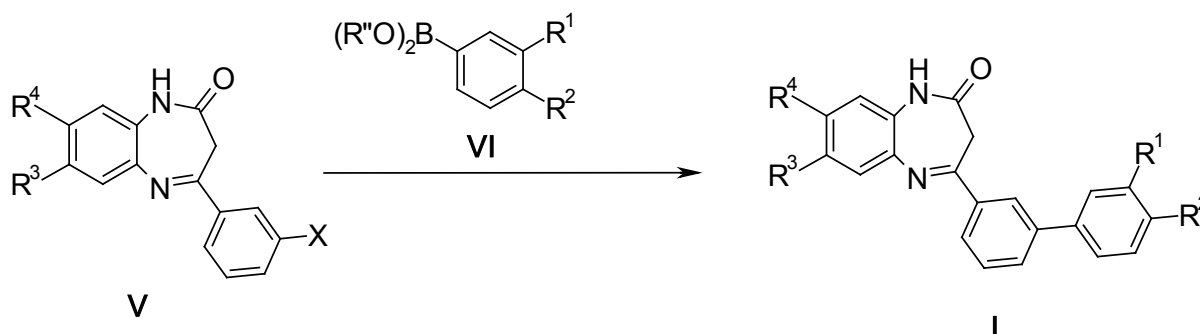
45 Si  $R^2$  es H y  $R^1$  es  $-S(O)_2-NR^aR^b$ ,  $R^a$  puede ser H y  $R^b$  puede ser alquilo  $C_{1-6}$ , que abarcan por ejemplo los compuestos siguientes:

50 tert-butilamida del ácido 3'-(8-metil-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-bifenil-3-sulfónico;  
tert-butilamida del ácido 3'-(4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-bifenil-3-sulfónico; y  
tert-butilamida del ácido 3'-(8-etoxi-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-bifenil-3-sulfónico.

En otra forma de ejecución, la invención se refiere también a una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula I según la invención para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o estado patológico, en los que la activación del mGluR2 desempeña un papel importante o se halla implicado, por ejemplo la prevención o el tratamiento de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, tales como la sicosis, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, los trastornos cognitivos, los déficits de memoria, el cáncer de colon, los trastornos del sueño, los trastornos de los ritmos circadianos y el glioma.

60 La invención se refiere además al uso de un compuesto de la fórmula I según la invención para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o prevención de una enfermedad o estado patológico, en los que la activación del mGluR2 desempeña un papel importante o está implicado, por ejemplo el tratamiento y/o la prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, tales como la sicosis, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, los trastornos cognitivos, los déficits de memoria, el cáncer de colon, los trastornos del sueño, los trastornos de los ritmos circadianos y el glioma.

Los compuestos de la invención pueden obtenerse por un proceso, que consta del paso de la reacción de compuesto de la fórmula V con un compuesto de la fórmula VI:



5 en la que X es cloro, bromo, yodo, R<sup>a</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub> o junto con el boro y los dos oxígenos forma un anillo heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones, p.ej. en el 4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolanilo o 5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborinanilo, R<sup>b</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub> y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados definidos anteriormente.

10 En cierta forma de ejecución del proceso según la invención, el paso de la reacción de un compuesto de la fórmula V con un compuesto de la fórmula VI incluye el uso de un catalizador de paladio p.ej. el tetrakis(trifenilfosfina)paladio.

En una cualquiera de las formas de ejecución del proceso según la invención, el paso de la reacción de un compuesto de la fórmula V con un compuesto de la fórmula VI contempla el uso de un disolvente orgánica (p.ej. 1,2-dimetoxi-etano).

15 En una cualquiera de las formas de ejecución del proceso según la invención, X es con preferencia Br o I.

En una cualquiera de las formas de ejecución del proceso según la invención, R<sup>a</sup> es con preferencia H, alquilo C<sub>1-6</sub> o junto con el átomo de boro y los dos oxígenos puede formar un anillo heterocíclico de 5 ó 6 eslabones, p.ej. en el 4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolanilo o 5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborinanilo.

20 La invención abarca también al producto obtenido por el proceso recién descrito.

Los materiales de partida, los compuestos intermedios y los reactivos de este proceso son productos comerciales o bien compuestos que pueden obtenerse por el método que se describe en los siguientes ejemplos.

25 Todos los procedimientos detallados para los compuestos correspondientes pueden encontrarse en la descripción de los ejemplos.

30 Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparados farmacéuticos. Los preparados farmacéuticos pueden administrarse por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, o parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

35 Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden procesarse junto con vehículos inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la fabricación de los preparados farmacéuticos. Como excipientes de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura pueden utilizarse la lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales y similares. Para las cápsulas de gelatina blanda son excipientes idóneos, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos y líquidos y similares; sin embargo, en función de la naturaleza del principio activo es posible habitualmente prescindir del uso de excipientes en las cápsulas de gelatina blanda. Los excipientes idóneos para la fabricación de soluciones y jarabes son, por ejemplo, el agua, los polioles, la sucrosa, el azúcar invertido, la glucosa y similares. Para las soluciones inyectables acuosas de las sales solubles en agua de los compuestos de la fórmula (I) pueden utilizarse adyuvantes, por ejemplo alcoholes, polioles, glicerina, aceites vegetales y similares, pero por lo general no son necesarios. Los excipientes idóneos para supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles semilíquidos y líquidos y similares.

45 Los preparados farmacéuticos pueden contener además conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes y antioxidantes. Pueden contener además otros principios activos terapéuticamente valiosos.

Tal como se ha mencionado antes, los medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula (I) o una sal

farmacéuticamente aceptable de los mismos y un excipiente terapéuticamente inerte son también objeto de la presente invención, así como un proceso de fabricación de tales medicamentos que consiste en incorporar uno o varios compuestos de la fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y, si se desea, uno o varios principios activos terapéuticamente valiosos adicionales a una forma de dosificación galénica junto con uno o varios excipientes terapéuticamente inertes.

La dosis puede variar dentro de amplios límites y, obviamente, se adaptará a las peculiaridades individuales de cada caso particular. En general, una dosis efectiva para la administración oral o parenteral se sitúa entre 0,01 y 20 mg/kg/día, siendo preferida una dosis de 0,1-10 mg/kg/día para todas las indicaciones descritas. La dosis diaria para un adulto humano de 70 kg de peso se situará por tanto entre 0,7 y 1400 mg por día, con preferencia entre 7 y 700 mg por día.

La presente invención se refiere también al uso de compuestos de la fórmula (I) y de sus sales farmacéuticamente aceptables para la producción de medicamentos, destinados en particular al control o la prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos de los tipos ya mencionados con anterioridad.

Los compuestos de la presente invención son antagonistas del receptor de mGlu del grupo II. Los compuestos despliegan una actividad, que puede medirse con el ensayo que se describe a continuación y se sitúa en 0,250  $\mu\text{M}$  o menos, por ejemplo en 0,100  $\mu\text{M}$  o menos, y de forma ideal en 0,010  $\mu\text{M}$  o menos. En la tabla que sigue se recogen los valores  $K_i$  específicos de algunos compuestos preferidos.

ej. nº	1	2	3	4	5	6	7
$K_i$ mGlu2 ( $\mu\text{M}$ )	0,0019	0,02	0,0009	0,012	0,016	0,009	0,03
ej. nº	8	9	10	11	12	13	14
$K_i$ mGlu2 ( $\mu\text{M}$ )	0,0017	0,003	0,0027	0,003	0,0031	0,0012	0,017
ej. nº	15	16	17	18	19		
$K_i$ mGlu2 ( $\mu\text{M}$ )	0,0087	0,0056	0,0022	0,021	0,0036		

#### Fijación de LY354740-[H<sup>3</sup>] sobre membranas de células CHO transfectadas con mGlu2 Transfección y cultivo celular

Se subclona el cDNA que codifica a la proteína de receptor mGlu2 de rata del pBluescript II en el vector de expresión eucariota pcDNA 1-amp de Invitrogen Ltd. (Paisley, GB). Se co-transfecta este constructo de vector (pcD1mGR2) con un plásmido psvNeo, que codifica al gen de la resistencia a la neomicina, en células CHO por un método de fosfato cálcico modificado, descrito por Chen & Okayama (1988). Se mantienen las células en el medio Dulbecco's Modified Eagle con baja concentración de L-glutamina (concentración final: 2 mM) y suero fetal bovino dializado del 10 % de Gibco-Invitrogen; se suplementa el medio con 500  $\mu\text{M}$   $\alpha$ -metil-4-carboxifenilglicina (MCPG). Se realiza la selección en presencia de G-418 (final: 300  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ). Se identifican los clones por transcripción inversa de 5  $\mu\text{g}$  de RNA total y posterior PCR empleando cebadores 5'-atcactgctgggttctggcactg-3' y 5'-agcatcactgtgggtggcataggagc-3' específicos del receptor mGlu2 en Tris HCl 60 mM (pH 10) (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 15 mM, MgCl<sub>2</sub> 2 mM, 25 unidades/ml de Taq-polimerasa con 30 ciclos de fusión a 60°C durante 1 min, extensión a 72°C durante 30 s y desnaturalización a 95°C durante 1 min.

#### Preparación de membrana

Se recolectan las células cultivadas del modo recién descrito, se lavan tres veces con PBS frío y se congelan a -80°C. Se suspende de nuevo el culote en tampón HEPES-NaOH 20 mM frío que contiene EDTA 10 mM (pH 7,4) y se homogeneiza en un aparato "polytron" (Kinematica AG, Littau, Suiza) a 10,000 rpm durante 10 s. Después de la centrifugación a 4°C durante 30 min se lava el culote una vez con el mismo tampón y una vez con tampón HEPES-NaOH 20 mM frío que contiene EDTA 0,1 mM (pH 7,4). Se determina el contenido de proteína utilizando el método Micro BCA de Pierce-Perbio (Rockford, IL, EE.UU.) empleando como patrón la albúmina de suero bovino.

#### Fijación de LY354740-[H<sup>3</sup>]

Después de la descongelación se resuspenden las membranas en tampón Tris-HCl 50 mM frío que contiene MgCl<sub>2</sub> 2 mM (pH 7) (tampón de fijación). La concentración final de las membranas en los ensayos es de 25  $\mu\text{g}$  de proteína/ml. Se realizan los ensayos de inhibición con membranas incubadas con LY354740-[H<sup>3</sup>] 10 nM a temperatura ambiente durante 1 hora, en presencia de varias concentraciones del compuesto a comprobar. Después de las incubaciones se filtran las membranas en filtros de fibra de vidrio del tipo Whatmann GF/B y se lavan 5 veces

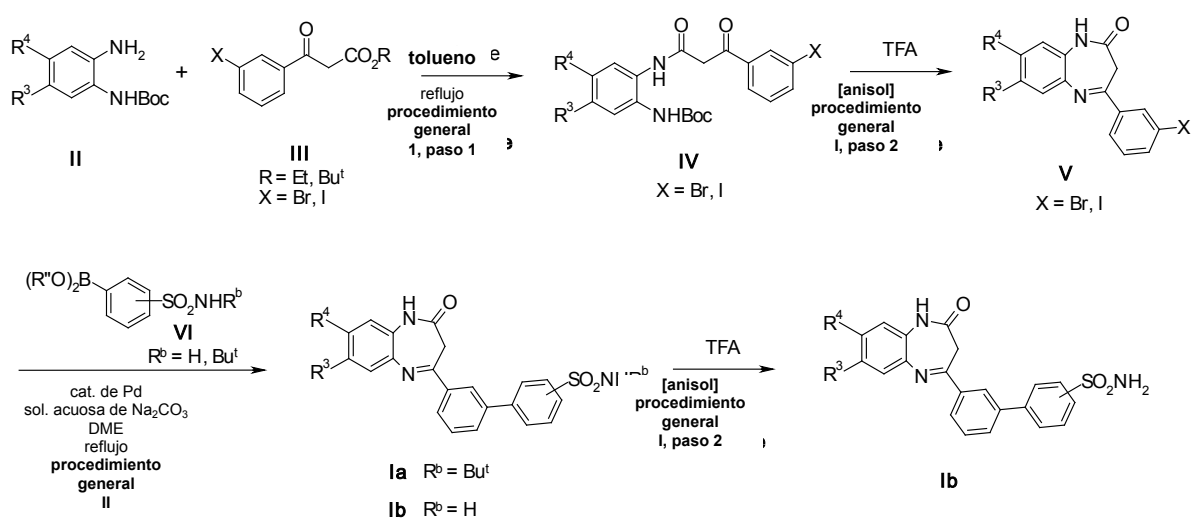
con tampón de fijación frío. Se mide la fijación no específica en presencia de (2S,2'R,3'R)-2-(2'3'-dicarboxi-clopropil)glicina 10  $\mu$ M (DCG IV de Tocris, Ellisville, MO, EE.UU.). Se transfieren los filtros a viales de plástico que contienen 10 ml de líquido de centelleo Ultima-gold suministrado por Perkin-Elmer (Boston, MA, EE.UU.) y se mide la radiactividad por centelleo líquido en un contador Tri-Carb 2500 TR (Packard, Zürich, Suiza). Para las placas Unifilter de 96 hoyos se mide la radiactividad después de la adición de fluido de centelleo Microscint 40 (Perkin Elmer, Boston, MA) utilizando un aparato contador del tipo TopCount NXT (Packard).

#### Análisis de los datos

- 10 Se ajustan las curvas de inhibición con una ecuación lógica de cuatro parámetros, que proporciona los valores de la IC<sub>50</sub> y los coeficientes de Hill.

#### Ejemplos

#### 15 Esquema A



- Según el esquema A, los compuestos de la fórmula general I, en la que R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen los significados definidos anteriormente, pueden obtenerse a partir de los compuestos de la fórmula general II [(2-amino-fenil)-carbamato de tert-butilo] y  $\beta$ -cetoésteres de la fórmula general III a través de una secuencia de acilación-desprotección-ciclación para producir los compuestos de la fórmula general V, en la que el bromuro o el yoduro puede hacerse reaccionar con derivados ácido borónico de la fórmula general VI para obtener los compuestos de la fórmula general Ia (compuestos de la fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es -S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> o R<sup>2</sup> es H y R<sup>1</sup> es -S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, R<sup>a</sup> es y R<sup>b</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, p.ej. t-Bu) o directamente de la fórmula general Ib (compuestos de la fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es -S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> o R<sup>2</sup> es H y R<sup>1</sup> es -S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> y R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son, los dos, H).

- Por ejemplo, la reacción de los compuestos de la fórmula general II, en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados definidos anteriormente, con un  $\beta$ -cetoéster de la fórmula general III, en la que R puede ser alquilo C<sub>1-6</sub>, con preferencia tert-butilo o etilo, y X es bromo o yodo, en un disolvente inerte, por ejemplo tolueno o xileno, a temperaturas elevadas, con preferencia entre 80°C y 160°C permite obtener las correspondientes  $\beta$ -cetoamidas de la fórmula general IV.

- La obtención de los correspondientes (2-amino-fenil)-carbamato de tert-butilo de la fórmula general II, en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados definidos anteriormente, se ha descrito en múltiples ocasiones y puede encontrarse en las patentes siguientes: WO 2001-029011 (CAN 134:311234), WO 2001-029012 (CAN 134:311235), WO 2002-083652 (CAN 137: 325447), WO 2002-083665 (CAN 137:325438) y WO 2003-066623 (CAN 139:180090). Los números CAS y las referencias correspondientes de estos compuestos se facilitan en la parte experimental.

- Los 3-aryl-3-oxo-propionatos de etilo o tert-butilo de la fórmula general III (en la que X es bromuro o yoduro) son productos comerciales (R = Et, X = I: CAS n° [68332-33-2], R = Et, X = Br: CAS n° [21575-91-7]) o compuestos que pueden obtenerse por numerosos métodos conocidos de los expertos en química orgánica. A continuación se indica una selección de estos métodos:

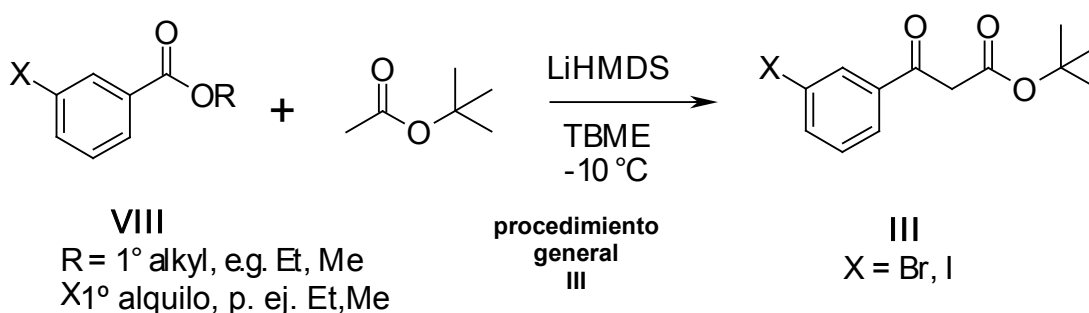
- Los 3-aryl-3-oxo-propionatos de etilo o tert-butilo de la fórmula general III pueden obtenerse a partir de los cloruros de aril-ácido y de la sal potásica del malonato de etilo o tert-butilo [CAS n° 6148-64-7 y 75486-33-8] con Et<sub>3</sub>N y MgCl<sub>2</sub> en CH<sub>3</sub>CN entre 0°C y 23°C con arreglo a Synthesis 290, 1993. Si en esta reacción se emplea el ácido aril-

carboxílico libre, entonces se activará por tratamiento con cloroformiato de etilo y Et<sub>3</sub>N en THF/CH<sub>3</sub>CN a 0°C antes de la reacción con la sal malonato.

Como alternativa, los 3-aryl-3-oxo-propionatos de tert-butilo de la fórmula general III pueden obtenerse a partir de ésteres de 1° alquil-arilo de la fórmula general VIII por tratamiento con acetato de tert-butil-litio [obtenido por tratamiento de acetato de tert-butilo con diisopropilamida de litio en THF a -78°C] en presencia de tert-butóxido de litio con arreglo a Synthesis 45, 1985. Si después del aislamiento y purificación el producto sigue conteniendo material de partida residual, entonces este podrá eliminarse por saponificación selectiva con LiOH en THF/MeOH/H<sub>2</sub>O a 23°C.

Otro método adicional para obtener los 3-(3-bromo- o -yodo-fenil)-3-oxo-propionatos de tert-butilo de la fórmula general III se representa en el esquema B, que utiliza un exceso de hexametildisilazida de litio como base para la reacción de condensación del acetato de tert-butilo y ésteres de 1° alquil-arilo de la fórmula general VIII (descritos con detalle en el procedimiento general III).

Esquema B



Una vez realizada la formación de las β-cetoamidas de la fórmula general IV, la eliminación del grupo protector BOC y la posterior ciclación del compuesto desprotegido permiten obtener los compuestos de la fórmula general V (4-(3-bromo- o -yodo-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-onas). El paso de desprotección-ciclación puede llevarse a cabo por tratamiento de los compuestos de la fórmula general IV por ejemplo con un ácido de Bronsted, por ejemplo el ácido trifluoracético, en un disolvente inerte del tipo diclorometano (DCM). La reacción se lleva a cabo con preferencia a temperaturas entre 0°C y 50°C. Puede ser ventajoso utilizar también el anisol como neutralizador del carbocatión de la mezcla reaccionante.

El reemplazo del bromuro o yoduro de los compuestos de la fórmula general V por un grupo fenilo grupo que lleve un resto sulfonamida puede efectuarse ya sea en la posición 3, ya sea en la 4, por la llamada condensación de Suzuki-Miyaura con un derivado ácido borónico de la fórmula general VI. La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico, p.ej. 1,2-dimetoxietano o 1,4-dioxano, a temperaturas entre 60 y 110°C, en presencia de una base, p.ej. una solución acuosa de carbonato sódico, y un catalizador de paladio, p.ej. Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>. Los expertos en química orgánica conocen muchas variaciones de estas condiciones de reacción, que permiten obtener los compuestos deseados de la fórmula general Ia o directamente los compuestos de la fórmula general I.

En el caso de que R = tert-butilo en los compuestos de la fórmula general Ia, el grupo tert-butilo grupo puede eliminarse por tratamiento con un ácido de Bronsted por ejemplo el ácido trifluoracético, el ácido metanosulfónico el ácido sulfúrico, a temperaturas entre 0 y 50°C, obteniéndose los compuestos deseados de la fórmula general I. Puede ser ventajoso emplear también el anisol como capturador de carbocatión en la mezcla reaccionante.

#### Síntesis de las 4-(3-bromo- o yodo-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-onas

##### Procedimiento general I

Paso 1: Se mantiene en ebullición a reflujo una mezcla del (2-amino-fenil)-carbamato de tert-butilo de la fórmula general II (1,0 mmoles) y un exceso (1,2-1,5 mmoles) del de etil-3-(3-bromo- o -yodo-fenil)-3-oxo-propionato de tert-butilo de la fórmula general III en tolueno (8-12 ml) hasta que la cromatografía de capa fina (CCF) indica que se ha consumido por completo la amina. Se deja enfriar la solución a 23°C, después de lo cual el producto normalmente cristaliza (en los casos en los que no se observa cristalización, esta puede inducirse por adición de n-heptano). Se separa el sólido por filtración, se lava con éter o mezclas de éter/hexano y se seca con vacío, obteniéndose el {2-[3-(3-bromo- o yodo-fenil)-3-oxo-propionilamino]-fenil}-carbamato de tert-butilo de la fórmula general IV, que se emplea directamente en el paso siguiente o – si fuera necesario– se purifica por recristalización o por cromatografía de columna a través de gel de sílice con n-heptano y acetato de etilo.



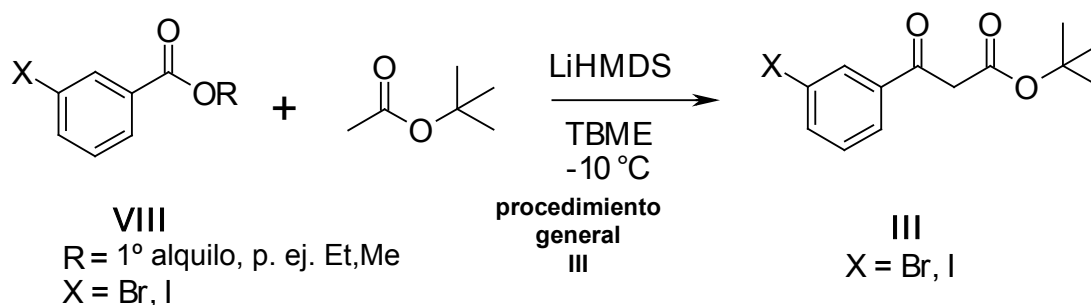
Paso 2: Se trata a 0°C una suspensión del {2-[3-(3-bromo- o yodo-fenil)-3-oxo-propionilamino]-fenil}-carbamato de tert-butilo de la fórmula general IV (1,0 mmol) recién descrito en diclorometano (DCM) (5 ml) [si fuera necesario se puede añadir anisol (5-15 mmoles)] con ácido trifluoroacético (TFA) (0,5-5,0 ml) y se continúa la agitación a 23°C hasta que la CCF indica que se ha consumido por completo el material de partida. Se elimina el disolvente con vacío, se trata el residuo con un poco de éter, con lo cual el residuo cristaliza. Se agita el sólido con una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub>, se filtra, se lava con H<sub>2</sub>O y éter o mezclas de éter/ hexano y se seca, obteniéndose la 4-(3-bromo- o -yodo-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona de la fórmula general V, que – si fuera necesario – puede purificarse por cromatografía de columna a través de gel de sílice con n-heptano/ acetato de etilo y/o cristalización en THF/DCM/éter/n-heptano.

Para la conversión de los compuestos de la fórmula general la en compuestos de la fórmula general I se aplica el mismo procedimiento general I, paso 2, pero con preferencia empleando menos o incluso nada de DCM como disolvente.

### Procedimiento general II

A una mezcla agitada de un compuesto de la fórmula V (1 eq.), un derivado ácido borónico de la fórmula general VI (1,1 eq.) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,03 eq.) en un disolvente orgánico (p.ej. 1,2-dimetoxi-etano) se le añade a temperatura ambiente una solución acuosa 1 M de carbonato sódico (2,5 eq.), se calienta la mezcla reaccionante a 80-90°C durante unas 18 h, se enfría, se vierte sobre agua-hielo y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan dos veces con salmuera, se secan (p.ej. MgSO<sub>4</sub>) y se concentran. Se sigue purificando el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano) y cristalización (p.ej. diclorometano/éter de dietilo/n-heptano), obteniéndose los compuestos de las fórmulas generales la o Ib.

Síntesis de 3-(3-bromo- o -yodo-fenil)-3-oxo-propionatos de tert-butilo



### Procedimiento general III

A una solución de hexametildisilazano (2,4 eq.) en éter de metilo y tert-butilo (2 M) se le añade por goteo a 0°C el n-butil-litio (2,35 eq.), se agita la mezcla a 0°C durante 10 min, después se añade con jeringuilla a -10°C sobre una solución de un éster de 1° alquil-(p.ej. metil- o etil-)arilo de la fórmula general VIII (1,0 eq.) y acetato de tert-butilo (1,0 – 1,1 eq.) en éter de metilo y tert-butilo (0,4 M del éster). Se continúa la agitación entre -10 y 0°C durante 45 min, se vierte sobre agua-hielo, se extrae con éter de metilo y tert-butilo, se lavan con agua y HCl 1 M y se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Por eliminación del disolvente con vacío se obtiene un producto en bruto, que se emplea directamente o se purifica por cromatografía de columna a través de gel de sílice con n-heptano/acetato de etilo, obteniéndose los 3-aril-3-oxo-propionatos de tert-butilo la fórmula general III.

### Ejemplo A.1

3-(3-bromo-fenil)-3-oxo-propionato de tert-butilo

Se obtiene a partir de hexametildisilazano (16,5 ml, 79 mmoles) y n-BuLi (48,4 ml, 77 mmoles) en TBME (40 ml), y después 3-bromobenzoato de etilo (producto comercial) (7,55 g, 33 mmoles) y acetato de tert-butilo (4,86 ml, 36 mmoles) en TBME (80 ml) según el procedimiento general III. Se obtiene en forma de aceite ligeramente amarillo (9,934 g, 101 %; pureza = 95%).

Ejemplo B.1

4-(3-bromo-fenil)-7-metil-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

5 1.) {2-[3-(3-bromo-fenil)-3-oxo-propionilamino]-5-metil-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de tert-butilo

Se obtiene a partir del (2-amino-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de tert-butilo [CAS nº 473537-79-0; ver WO 2002-83665, WO 2003-66623] (2,90 g, 10 mmoles) y 3-(3-bromo-fenil)-3-oxo-propionato de tert-butilo (ejemplo A.1) (3,89 g, 13 mmoles) en tolueno (100 ml) según el procedimiento general I, paso 1. Se obtiene en forma de sólido blanco (3,59 g, 70%). EM (ISN) = 513,3 [(M-H)<sup>+</sup>] y 515 [(M+2-H)<sup>+</sup>]; p.f. = 180-182°C.

10 2.) Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del {2-[3-(3-bromo-fenil)-3-oxo-propionilamino]-5-metil-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de tert-butilo ya descrito antes (3,50 g, 6,79 mmoles) y TFA (20 ml) en DCM (60 ml) según el procedimiento general I, paso 2. Se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo (1,79 g, 64%). EM (ISP) = 397,1 [(M+H)<sup>+</sup>] y 399,1 [(M+2+H)<sup>+</sup>]; p.f. = 198-202°C.

Ejemplo B.2

4-(3-bromo-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

20 1.) {2-[3-(3-bromo-fenil)-3-oxo-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de tert-butilo

Se obtiene a partir del (2-amino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de tert-butilo [CAS nº 579474-48-9; ver WO 2003-66623] (1,381 g, 5 mmoles) y 3-(3-bromo-fenil)-3-oxo-propionato de tert-butilo (ejemplo A.1) (1,496 g, 5 mmoles) en tolueno (10 ml) según el procedimiento general I, paso 1. Se obtiene en forma de sólido blanco (1,152 g, 46%). EM (ISP) = 500,9 [(M+H)<sup>+</sup>] y 502,8 [(M+2+H)<sup>+</sup>].

25 2.) Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del {2-[3-(3-bromo-fenil)-3-oxo-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de tert-butilo ya descrito antes (1,152 g, 2,30 mmoles) y TFA (10 ml) según el procedimiento general I, paso 2. Se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo (0,730 g, 82%). EM (ISP) = 383,0 [(M+H)<sup>+</sup>] y 385,0 [(M+2+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo B.3

4-(3-bromo-fenil)-7-etoxi-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

35 1.) {2-[3-(3-bromo-fenil)-3-oxo-propionilamino]-5-etoxi-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de tert-butilo

Se obtiene a partir del (2-amino-5-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de tert-butilo [CAS nº 473537-75-6; ver WO 2002-83665, WO 2003-66623] (1,602 g, 5 mmoles) y 3-(3-bromo-fenil)-3-oxo-propionato de tert-butilo (ejemplo A.1) (1,496 g, 5 mmoles) en tolueno (10 ml) según el procedimiento general I, paso 1. Se obtiene en forma de sólido blanco (1,459 g, 54%). EM (ISP) = 544,8 [(M+H)<sup>+</sup>] y 546,7 [(M+2+H)<sup>+</sup>].

40 2.) Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del {2-[3-(3-bromo-fenil)-3-oxo-propionilamino]-5-etoxi-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de tert-butilo descrito antes (1,459 g, 2,675 mmoles) y TFA (10 ml) según el procedimiento general I, paso 2. Se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo (0,940 g, 82%). EM (ISP) = 427,1 [(M+H)<sup>+</sup>] y 429,1 [(M+2+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo B.4

4-(3-bromo-fenil)-8-(2-fluor-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

1.) {3-[3-(3-bromo-fenil)-3-oxo-propionilamino]-2'-fluor-bifenil-4-il}-carbamato de tert-butilo

55 Se obtiene a partir del (3-amino-2'-fluor-bifenil-4-il)-carbamato de tert-butilo [CAS nº 335255-65-7; ver WO 2001-0426, WO 2003-66623] (1,153 g, 3,814 mmoles) y 3-(3-bromo-fenil)-3-oxo-propionato de tert-butilo (ejemplo A.1) (1,141 g, 3,814 mmoles) en tolueno (10 ml) según el procedimiento general I, paso 1. Se obtiene en forma de sólido blanco mate (2,15 g, 107%, pureza = 90%). EM (ISP) = 526,8 [(M+H)<sup>+</sup>] y 528,7 [(M+2+H)<sup>+</sup>].

60 2.) Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del {3-[3-(3-bromo-fenil)-3-oxo-propionilamino]-2'-fluor-bifenil-4-il}-carbamato de tert-butilo descrito antes (2,15 g, 4,076 mmoles, pureza = 90%) y TFA (15 ml) según el procedimiento general I, paso 2. Se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo (1,25 g, 75%). EM (ISP) = 409,0 [(M+H)<sup>+</sup>] y 411,0 [(M+2+H)<sup>+</sup>].

65

Ejemplo B.5

4-(3-bromo-fenil)-7-dimetilamino-8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

5 1.) {2-[3-(3-bromo-fenil)-3-oxo-propionilamino]-5-dimetilamino-4-trifluormetil-fenil}-carbamato de tert-butilo

Se obtiene a partir del (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluormetil-fenil)-carbamato de tert-butilo [CAS nº 473547-60-3; ver WO 2002-83665, WO 2003-66623] (1,50 g, 4,7 mmoles) y 3-(3-bromo-fenil)-3-oxo-propionato de tert-butilo (ejemplo A.1) (1,69 g, 5,65 mmoles) en tolueno (60 ml) según el procedimiento general I, paso 1. Se obtiene en forma de espuma rosa (2,2 g, 86%).

2.) Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del {2-[3-(3-bromo-fenil)-3-oxo-propionilamino]-5-dimetilamino-4-trifluormetil-fenil}-carbamato de tert-butilo ya descrito antes (2,2 g, 4,04 mmoles) y TFA (15 ml) en DCM (45 ml) según el procedimiento general I, paso 2. Se obtiene en forma de sólido blanco mate (1,61 g, 93%). EM (ISP) = 426,0 [(M+H)<sup>+</sup>]; p.f. = 193°C (descomp.).

Ejemplo B.6

4-(3-bromo-fenil)-7-(isobutil-metil-amino)-8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

20 1.) {2-[3-(3-bromo-fenil)-3-oxo-propionilamino]-5-(isobutil-metil-amino)-4-trifluormetil-fenil}-carbamato de tert-butilo

Se obtiene a partir de [2-amino-5-(isobutil-metil-amino)-4-trifluormetil-fenil]-carbamato de tert-butilo [CAS nº 473547-90-9; ver WO 2002-83665, WO 2003-66623] (0,96 g, 2,66 mmoles) y 3-(3-bromo-fenil)-3-oxo-propionato de tert-butilo (ejemplo A.1) (0,95 g, 3,18 mmoles) en tolueno (35 ml) según el procedimiento general I, paso 1. Se obtiene en forma de espuma marrón (1,01 g, 65%).

2.) Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del {2-[3-(3-bromo-fenil)-3-oxo-propionilamino]-5-(isobutil-metil-amino)-4-trifluormetil-fenil}-carbamato de tert-butilo ya descrito antes (1,01 g, 1,72 mmoles) y TFA (6,5 ml) en DCM (20 ml) según el procedimiento general I, paso 2. Se obtiene en forma de sólido blanco (0,65 g, 81%). EM (ISP) = 468,0 [(M+H)<sup>+</sup>]; p.f. = 186°C (descomp.).

Ejemplo B.7

4-(3-bromo-fenil)-7-isobutilamino-8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

35 1.) {2-[3-(3-bromo-fenil)-3-oxo-propionilamino]-5-isobutilamino-4-trifluormetil-fenil}-carbamato de tert-butilo

Se obtiene a partir del (2-amino-5-isobutilamino-4-trifluormetil-fenil)-carbamato de tert-butilo [CAS nº 473547-95-4; ver WO 2002-83665, WO 2003-66623] (1,51 g, 4,35 mmoles) y 3-(3-bromo-fenil)-3-oxo-propionato de tert-butilo (ejemplo A.1) (1,56 g, 5,21 mmoles) en tolueno (60 ml) según el procedimiento general I, paso 1. Se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo (1,03 g, 42%).

2.) Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del {2-[3-(3-bromo-fenil)-3-oxo-propionilamino]-5-isobutilamino-4-trifluormetil-fenil}-carbamato de tert-butilo ya descrito antes (1,03 g, 1,8 mmoles) y TFA (7 ml) en DCM (20 ml) según el procedimiento general I, paso 2. Se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo (0,75 g, 92%). EM (ISP) = 454,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; p.f. = 217°C (descomp.).

Ejemplo 1

50 amida del ácido 3'-(8-metil-4-oxo-7-trifluormetil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-bifenil-4-sulfónico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 4-(3-bromo-fenil)-7-metil-8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (ejemplo B.1) (200 mg, 0,50 mmoles) y la 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-bencenosulfonamida (producto comercial) [CAS nº 214360-51-7] (170 mg, 0,60 mmoles) según el procedimiento general II. Se obtiene en forma de sólido blanco (165 mg, 69%). EM (ISP) = 473,9 [(M+H)<sup>+</sup>]; p.f. = >260°C.

Ejemplo 2

60 tert-butilamida del ácido 3'-(8-metil-4-oxo-7-trifluormetil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-bifenil-3-sulfónico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 4-(3-bromo-fenil)-7-metil-8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (ejemplo B.1) (200 mg, 0,50 mmoles) y el ácido 3-tert-butilsulfamoil-bencenoborónico (producto comercial) [CAS nº 221290-14-8] (155 mg, 0,60 mmoles) según el procedimiento general II. Se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo (275 mg, 97%). EM (ISP) = 530,1 [(M+H)<sup>+</sup>]; p.f. = 133°C (descomp.).

Ejemplo 3

amida del ácido 3'-(8-metil-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-bifenil-3-sulfónico

- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la tert-butilamida del ácido 3'-(8-metil-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-bifenil-3-sulfónico (ejemplo 2) (220 mg, 0,39 mmoles) y TFA (5 ml) en DCM (1 ml) según el procedimiento general I paso 2. Se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo (136 mg, 73%). EM (ISP) = 473,9 [(M+H)<sup>+</sup>]; p.f. = 235-239°C (descomp.).

10 Ejemplo 4

tert-butilamida del ácido 3'-(4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-bifenil-3-sulfónico

- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 4-(3-bromo-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (ejemplo B.2) (200 mg, 0,50 mmoles) y el ácido 3-tert-butilsulfamoil-bencenoborónico (producto comercial) [CAS n° 221290-14-8] (161 mg, 0,60 mmoles) según el procedimiento general II. Se obtiene en forma de sólido blanco mate (31 mg, 12%). EM (ISP) = 515,9 [(M+H)<sup>+</sup>]; p.f. = 179-181°C.

20 Ejemplo 5

tert-butilamida de ácido 3'-(4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-bifenil-4-sulfónico

- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 4-(3-bromo-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (ejemplo B.2) (200 mg, 0,50 mmoles) y ácido 4-tert-butilsulfamoil-bencenoborónico (producto comercial) [CAS n° 208516-15-8] (161 mg, 0,60 mmoles) según el procedimiento general II. Se obtiene en forma de sólido blanco (125 mg, 46%). EM (ISP) = 515,9 [(M+H)<sup>+</sup>]; p.f. = 229-233°C.

30 Ejemplo 6

tert-butilamida del ácido 3'-(8-etoxi-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-bifenil-3-sulfónico

- 35 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 4-(3-bromo-fenil)-7-etoxi-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b]-[1,4]diazepin-2-ona (ejemplo B.3) (200 mg, 0,50 mmoles) y ácido 3-tert-butilsulfamoil-bencenoborónico (producto comercial) [CAS n° 221290-14-8] (144 mg, 0,55 mmoles) según el procedimiento general II. Se obtiene en forma de sólido blanco mate (169 mg, 65%). EM (ISP) = 559,7 [(M+H)<sup>+</sup>]; p.f. = 215-218°C.

40 Ejemplo 7

tert-butilamida del ácido 3'-(8-etoxi-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-bifenil-4-sulfónico

- 45 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la 4-(3-bromo-fenil)-7-etoxi-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b]-[1,4]diazepin-2-ona (ejemplo B.3) (200 mg, 0,50 mmoles) y el ácido 4-tert-butilsulfamoil-bencenoborónico (producto comercial) [CAS n° 208516-15-8] (144 mg, 0,55 mmoles) según el procedimiento general II. Se obtiene en forma de sólido blanco (164 mg, 63%). EM (ISP) = 559,7 [(M+H)<sup>+</sup>]; p.f. = >260°C.

50 Ejemplo 8

amida del ácido 3'-(4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-bifenil-3-sulfónico

- 50 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la tert-butilamida del ácido 3'-(4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-bifenil-3-sulfónico (ejemplo 4) (177 mg, 0,3 mmoles) y TFA (5 ml) según el procedimiento general I, paso 2. Se obtiene en forma de sólido blanco mate (122 mg, 77%). EM (ISP) = 460,0 [(M+H)<sup>+</sup>]; p.f. = 170°C (descomp.).

55 Ejemplo 9

amida del ácido 3'-(4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-bifenil-4-sulfónico

- 60 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la tert-butilamida del ácido 3'-(4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-bifenil-4-sulfónico (ejemplo 5) (235 mg, 0,5 mmoles) y TFA (5 ml) según el procedimiento general I, paso 2. Se obtiene en forma de sólido amarillo (122 mg, 58%). EM (ISP) = 460,1 [(M+H)<sup>+</sup>]; p.f. = 195-210°C (descomp.).

Ejemplo 10

amida del ácido 3'-(8-etoxi-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-bifenil-3-sulfónico

- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la tert-butilamida del ácido 3'-(8-etoxi-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-bifenil-3-sulfónico (ejemplo 6) (238 mg, 0,4 mmoles) y TFA (5 ml) según el procedimiento general I paso 2. Se obtiene en forma de sólido blanco mate (147 mg, 69%). EM (ISP) = 503,8 [(M+H)<sup>+</sup>]; p.f. = 210-220°C (descomp.).

10 Ejemplo 11

amida del ácido 3'-(8-etoxi-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-bifenil-4-sulfónico

- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la tert-butilamida del ácido 3'-(8-etoxi-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-bifenil-4-sulfónico (ejemplo 7) (205 mg, 0,4 mmoles) y TFA (5 ml) según el procedimiento general I paso 2. Se obtiene en forma de sólido blanco mate (94 mg, 51%). EM (ISP) = 503,8 [(M+H)<sup>+</sup>]; p.f. = 245-250°C (descomp.).

20 Ejemplo 12

amida del ácido 3'-(8-dimetilamino-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-bifenil-4-sulfónico

- 25 1.) tert-butilamida del ácido 3'-(8-dimetilamino-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-bifenil-4-sulfónico: se obtiene a partir de la 4-(3-bromo-fenil)-7-dimetilamino-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (ejemplo B.5) (213 mg, 0,5 mmoles) y ácido 4-tert-butilsulfamoil-bencenoborónico (producto comercial) (154 mg, 0,6 mmoles) según el procedimiento general II. Se obtiene en forma de sólido amarillo (132 mg), que se desprotege a continuación.

- 30 2.) Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la tert-butilamida del ácido 3'-(8-dimetilamino-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-bifenil-4-sulfónico ya descrita antes (132 mg) y TFA (3 ml) según el procedimiento general I, paso 2. Se obtiene en forma de sólido blanco (55 mg, 22%). EM (ISP) = 501,4 [(M-H)<sup>+</sup>]; p.f. = 246°C (descomp.).

35 Ejemplo 13

amida del ácido 3'-(8-dimetilamino-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-bifenil-3-sulfónico

- 40 1.) tert-butilamida del ácido 3'-(8-dimetilamino-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-bifenil-3-sulfónico: se obtiene a partir de la 4-(3-bromo-fenil)-7-dimetilamino-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (ejemplo B.5) (213 mg, 0,5 mmoles) y del ácido 3-tert-butilsulfamoil-bencenoborónico (producto comercial) (154 mg, 0,6 mmoles) según el procedimiento general II. Se obtiene en forma de sólido amarillo (130 mg), que se desprotege a continuación.

- 45 2.) Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la tert-butilamida del ácido 3'-(8-dimetilamino-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-bifenil-3-sulfónico ya descrita antes (130 mg) y TFA (3 ml) según el procedimiento general I, paso 2. Se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo (40 mg, 16%). EM (ISN) = 501,4 [(M-H)<sup>+</sup>]; p.f. = 258°C (descomp.).

50 Ejemplo 14

amida del ácido 3'-[8-(isobutil-metil-amino)-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-bifenil-4-sulfónico

- 55 1.) tert-butilamida del ácido 3'-[8-(isobutil-metil-amino)-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-bifenil-4-sulfónico: se obtiene a partir de la 4-(3-bromo-fenil)-7-(isobutil-metil-amino)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (ejemplo B.6) (234 mg, 0,5 mmoles) y del ácido 4-tert-butilsulfamoil-bencenoborónico (producto comercial) (154 mg, 0,6 mmoles) según el procedimiento general II. Se obtiene en forma de sólido amarillo (250 mg), que se desprotege a continuación.

- 60 2.) Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la tert-butilamida del ácido 3'-[8-(isobutil-metil-amino)-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-bifenil-4-sulfónico ya descrita antes (250 mg) y TFA (5 ml) según el procedimiento general I paso 2. Se obtiene en forma de sólido blanco (107 mg, 39%). EM (ISN) = 543,5 [(M-H)<sup>+</sup>]; p.f. = 236°C (descomp.).

65

Ejemplo 15

amida del ácido 3'-[8-(isobutil-metil-amino)-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-bifenil-3-sulfónico

5 1.) tert-butilamida del ácido 3'-[8-(isobutil-metil-amino)-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-bifenil-3-sulfónico: se obtiene a partir de la 4-(3-bromo-fenil)-7-(isobutil-metil-amino)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (ejemplo B.6) (234 mg, 0,5 mmoles) y del ácido 3-tert-butilsulfamoil-bencenoborónico (producto comercial) (154 mg, 0,6 mmoles) según el procedimiento general II. Se obtiene en forma de sólido amarillo (250 mg), que se desprotege a continuación.

15 2.) Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la tert-butilamida del ácido 3'-[8-(isobutil-metil-amino)-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-bifenil-3-sulfónico ya descrita antes (250 mg) y TFA (5 ml) según el procedimiento general I, paso 2. Se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo (69 mg, 25%). EM (ISN) = 543,5 [(M-H)<sup>+</sup>]; p.f. = 232°C (descomp.).

Ejemplo 16

amida del ácido 3'-[7-(2-fluor-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-bifenil-4-sulfónico

20 1.) tert-butilamida del ácido 3'-[7-(2-fluor-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-bifenil-4-sulfónico: se obtiene a partir de la 4-(3-bromo-fenil)-8-(2-fluor-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (ejemplo B.4) (600 mg, 1,467 mmoles) y del ácido 4-tert-butilsulfamoil-bencenoborónico (producto comercial) [CAS n° 208516-15-8] (283 mg, 2,2 mmoles) según el procedimiento general II. Se obtiene en forma de aceite marrón (330 mg, 35%; pureza = 45%). EM (ISP) = 542,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

30 2.) Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la tert-butilamida del ácido 3'-[7-(2-fluor-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-bifenil-4-sulfónico ya descrita antes (310 mg, 0,573 mmoles, pureza = 45%) y TFA (5 ml) según el procedimiento general I, paso 2. Se obtiene en forma de sólido blanco mate (20 mg, 13%, pureza = 80%). EM (ISP) = 486,0 [(M+H)<sup>+</sup>]; p.f. = 240-250°C (descomp.).

Ejemplo 17

amida del ácido 3'-[7-(2-fluor-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-bifenil-3-sulfónico

35 1.) tert-butilamida del ácido 3'-[7-(2-fluor-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-bifenil-3-sulfónico: se obtiene a partir de la 4-(3-bromo-fenil)-8-(2-fluor-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (ejemplo B.4) (400 mg, 0,978 mmoles) y del ácido 3-tert-butilsulfamoil-bencenoborónico (producto comercial) [CAS n° 221290-14-8] (377 mg, 1,467 mmoles) según el procedimiento general II. Se obtiene en forma de sólido blanco mate (430 mg, 81%). EM (ISP) = 541,9 [(M+H)<sup>+</sup>].

45 2.) Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la tert-butilamida del ácido 3'-[7-(2-fluor-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-bifenil-3-sulfónico ya descrita antes (430 mg, 0,795 mmoles) y TFA (5 ml) según el procedimiento general I paso 2. Se obtiene en forma de sólido blanco (380 mg, 99%). EM (ISP) = 486,0 [(M+H)<sup>+</sup>]; p.f. = 230-232°C.

Ejemplo 18

amida del ácido 3'-(8-isobutilamino-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-bifenil-4-sulfónico

50 1.) tert-butilamida del ácido 3'-(8-isobutilamino-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-bifenil-4-sulfónico: se obtiene a partir de la 4-(3-bromo-fenil)-7-isobutilamino-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (ejemplo B.7) (227 mg, 0,5 mmoles) y del ácido 4-tert-butilsulfamoil-bencenoborónico (producto comercial) (154 mg, 0,6 mmoles) según el procedimiento general II. Se obtiene en forma de sólido amarillo (275 mg), que se desprotege a continuación.

60 2.) Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la tert-butilamida del ácido 3'-(8-isobutilamino-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-bifenil-4-sulfónico ya descrita antes (275 mg) y TFA (6 ml) según el procedimiento general I, paso 2. Se obtiene en forma de sólido amarillo (126 mg, 47%). EM (ISN) = 529,4 [(M-H)<sup>-</sup>]; p.f. = 251°C (descomp.).

Ejemplo 19

amida del ácido 3'-(8-isobutilamino-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-bifenil-3-sulfónico

5 1.) tert-butilamida del ácido 3'-(8-isobutilamino-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-bifenil-3-sulfónico: se obtiene a partir de la 4-(3-bromo-fenil)-7-isobutilamino-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo-  
[b][1,4]diazepin-2-ona (ejemplo B.7) (227 mg, 0,5 mmoles) y del ácido 3-tert-butilsulfamoil-bencenoborónico  
(producto comercial) (154 mg, 0,6 mmoles) según el procedimiento general II. Se obtiene en forma de sólido amarillo  
(275 mg), que se desprotege a continuación.

10 2.) Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de la tert-butilamida del ácido 3'-(8-isobutilamino-4-oxo-7-tri-  
fluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-bifenil-3-sulfónico (275 mg) y TFA (6 ml) según el procedimiento  
general I paso 2. Se obtiene en forma de sólido amarillo (172 mg, 65%). EM (ISN) = 529,4 [(M-H)]; p.f. = 251°C  
(descomp.).

15 Tal como se ha mencionado antes, los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido farma-  
céuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas. Las  
preparaciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas,  
grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la  
20 administración puede realizarse también por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, o parenteral, p.ej. en forma de  
soluciones inyectables.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables pueden procesarse  
25 con excipientes inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la fabricación de tabletas, tabletas  
recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda. Pueden utilizarse por ejemplo la lactosa, almidón de maíz  
o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales y similares como excipientes de tabletas, tabletas  
recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura.

Los excipientes idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las  
30 grasas, los polioles semisólidos y líquidos, etc.

Los excipientes idóneos para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, el agua, los polioles, la  
sacarosa, el azúcar invertido, la glucosa, etc.

35 Los excipientes idóneos para las soluciones inyectables son, p.ej., el agua, los alcoholes, la glicerina, aceites  
vegetales, etc.

Los excipientes idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales y los hidrogenados, las ceras,  
40 las grasas, los polioles semilíquidos y líquidos y similares.

Las composiciones farmacéuticas pueden contener además, conservantes, solubilizantes, humectantes,  
emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromas, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes  
enmascarantes y antioxidantes. Pueden contener además otras sustancias terapéuticamente valiosas.

45 La dosificación puede variar dentro de amplios límites y, como es obvio, deberá ajustarse a los requisitos indivi-  
duales de cada caso particular. En general, en el caso de la administración oral puede ser apropiada una dosis diaria  
de 10 a 1000 mg de un compuesto de la fórmula general I por persona, aunque el límite superior recién mencionado  
podrá rebasarse, si fuera necesario.

50 Los ejemplos siguientes ilustran la presente invención pero no la limitan. Las temperaturas se indican en grados  
centígrados.

Ejemplo A

55 Se pueden fabricar tabletas de la composición siguiente por un método habitual:

	mg/tableta
sustancia activa	5
lactosa	45
almidón de maíz	15
60 celulosa microcristalina	34
estearato magnésico	1
peso de la tableta =	100

Ejemplo B

Se pueden fabricar cápsulas de la composición siguiente:

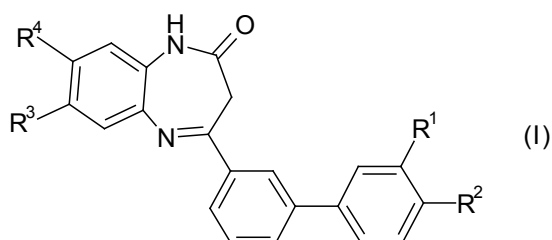
	mg/cápsula
5 sustancia activa	10
lactosa	155
almidón de maíz	30
talco	5
10 peso envasado en la cápsula	200

En primer lugar se mezcla en una mezcladora la sustancia activa, la lactosa y el almidón de maíz y después en una máquina trituradora. Se vuelve la mezcla a la mezcladora, se le añade el talco y se mezclan vigorosamente. Con una máquina se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina dura.



## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



5 en la que:

- $R^1$  es H y  $R^2$  es  $-S(O)_2-NR^aR^b$  o  $R^2$  es H y  $R^1$  es  $-S(O)_2-NR^aR^b$ ;  
 $R^3$  es H, flúor, cloro, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$  o  $NR^aR^b$ ;  
 $R^4$  es cloro, haloalquilo  $C_{1-6}$  o arilo opcionalmente sustituido por halógeno; y  
 10  $R^a$  y  $R^b$  se eligen con independencia entre el grupo formado por H, alquilo  $C_{1-6}$  e hidroxialquilo  $C_{2-6}$ ;

así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. El compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que:

- 15  $R^1$  es H y  $R^2$  es  $-S(O)_2-NR^aR^b$  o  $R^2$  es H y  $R^1$  es  $-S(O)_2-NR^aR^b$ ;  
 $R^3$  es H, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , o  $NR^aR^b$ ;  
 $R^4$  es haloalquilo  $C_{1-6}$  o arilo opcionalmente sustituido por halógeno;  
 20 y  $R^a$  y  $R^b$  se eligen con independencia entre el grupo formado por H y alquilo  $C_{1-6}$ ;

así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

3. El compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en la que  $R^1$  es H y  $R^2$  es  $-S(O)_2-NR^aR^b$ .

25

4. El compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 3, en la que  $R^a$  y  $R^b$  son H.

5. El compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 4, dicho compuesto se elige entre el grupo formado por:

- 30 amida del ácido 3'-(8-metil-4-oxo-7-trifluormetil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-bifenil-4-sulfónico;  
 amida del ácido 3'-(4-oxo-7-trifluormetil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-bifenil-4-sulfónico;  
 amida del ácido 3'-(8-etoxi-4-oxo-7-trifluormetil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-bifenil-4-sulfónico;  
 amida del ácido 3'-(8-dimetilamino-4-oxo-7-trifluormetil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-bifenil-4-sulfónico;  
 35 amida del ácido 3'-(8-(isobutil-metil-amino)-4-oxo-7-trifluormetil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-bifenil-4-sulfónico;  
 amida del ácido 3'-(7-(2-fluor-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-bifenil-3-sulfónico; y  
 amida del ácido 3'-(8-isobutilamino-4-oxo-7-trifluormetil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-bifenil-4-sulfónico.

6. El compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 3, en la que  $R^a$  es H y  $R^b$  es alquilo  $C_{1-6}$ .

40

7. El compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 6, dicho compuesto es:

tert-butilamida del ácido 3'-(4-oxo-7-trifluormetil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-bifenil-4-sulfónico; o  
 tert-butilamida del ácido 3'-(8-etoxi-4-oxo-7-trifluormetil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-bifenil-4-sulfónico.

8. El compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en la que  $R^2$  es H y  $R^1$  es  $-S(O)_2-NR^aR^b$ .

45

9. El compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 8, en la que  $R^a$  y  $R^b$  son H.

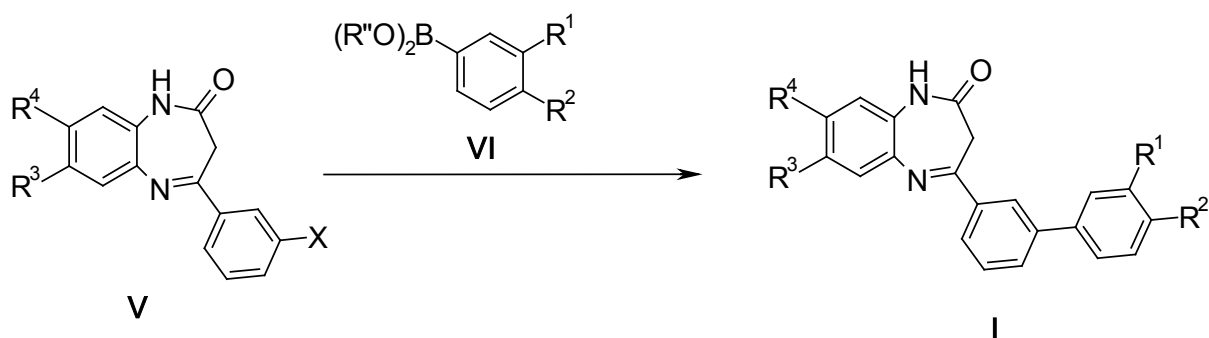
10. El compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 9, dicho compuesto se elige entre el grupo formado por:

50

amida del ácido 3'-(8-metil-4-oxo-7-trifluormetil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-bifenil-3-sulfónico;  
 amida del ácido 3'-(4-oxo-7-trifluormetil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-bifenil-3-sulfónico;  
 amida del ácido 3'-(8-etoxi-4-oxo-7-trifluormetil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-bifenil-3-sulfónico;  
 55 amida del ácido 3'-(8-dimetilamino-4-oxo-7-trifluormetil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-bifenil-3-sulfónico;

amida del ácido 3'-[8-(isobutil-metil-amino)-4-oxo-7-trifluormetil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-bifenil-3-sulfónico;  
 amida del ácido 3'-[7-(2-fluor-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-bifenil-4-sulfónico; y  
 amida del ácido 3'-[8-isobutilamino-4-oxo-7-trifluormetil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-bifenil-3-sulfónico.

- 5 11. El compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 8, en la que R<sup>a</sup> es H y R<sup>b</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>.
12. El compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 11, dicho compuesto se elige entre el grupo formado por:
- 10 tert-butilamida del ácido 3'-(8-metil-4-oxo-7-trifluormetil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-bifenil-3-sulfónico;  
 tert-butilamida del ácido 3'-(4-oxo-7-trifluormetil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-bifenil-3-sulfónico; y  
 tert-butilamida del ácido 3'-(8-etoxi-4-oxo-7-trifluormetil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-bifenil-3-sulfónico.
- 15 13. Un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12, que consta del paso de la reacción de compuesto de la fórmula V con un compuesto de la fórmula VI para obtener el compuesto de la fórmula I:



- 20 en la que X es cloro, bromo, yodo, R<sup>a</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub> o junto con el boro y los dos oxígenos forma un anillo heterocicloalquilo de 5 ó 6 eslabones, R<sup>b</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub> y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados definidos en la reivindicación 1 ó 2.
14. Un compuesto obtenido con arreglo al proceso de la reivindicación 13.
15. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12 para la prevención o el tratamiento de un enfermedad o estado patológico en el que desempeña un papel o está implicada la activación del mGluR2.
- 25 16. La composición farmacéutica según la reivindicación 15 en la que la prevención o el tratamiento se realizan contra trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, por ejemplo la psicosis, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, los trastornos cognitivos, los déficits de memoria, el cáncer de colon, los trastornos del sueño, los trastornos de los ritmos circadianos y el glioma.
- 30 17. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o prevención de una enfermedad o estado patológico en el que desempeña un papel o está implicada la activación del mGluR2.
- 35 18. El uso según la reivindicación 17 para el tratamiento y/o prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, por ejemplo la psicosis, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, los trastornos cognitivos, los déficits de memoria, el cáncer de colon, los trastornos del sueño, los trastornos de los ritmos circadianos y el glioma.