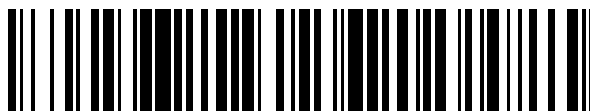


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 582**

51 Int. Cl.:
C07D 487/10 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07842799 .4**
96 Fecha de presentación: **19.09.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2078022**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.07.2009**

54 Título: **ESPIROBENZAZEPINAS USADAS COMO ANTAGONISTAS DE VASOPRESINA.**

30 Prioridad:
22.09.2006 US 826654 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.02.2012

73 Titular/es:
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE

72 Inventor/es:
XIANG, Min A.;
PATEL, Mona;
RYBCZYNSKI, Philip;
GUNNET, Joseph;
DEMAREST, Keith T.;
LOOK, Richard;
MARYANOFF, Bruce;
COSTANZO, Michael J. y
YABUT, Stephen C.

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 374 582 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

Espirobenzazepinas usadas como antagonistas de vasopresina

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevas espiroheterobenzazepinas sustituidas con moléculas no peptídicas útiles, por ejemplo, como antagonistas del receptor de vasopresina.

Antecedentes de la invención

10 La vasopresina es una hormona nonapeptídica que se secreta principalmente por la glándula pituitaria posterior. La hormona realiza sus acciones a través de los subtipos de receptores vascular V-1 y renal V-2. Las funciones de la vasopresina incluyen la contracción del útero, vejiga y músculo liso; estimulación de degradación de glucógeno en el hígado; inducción de la agregación de plaquetas; liberación de corticotropina a partir de la pituitaria anterior y estimulación de la reabsorción de agua renal. Como neurotransmisor dentro del sistema nervioso central (SNC), la vasopresina puede afectar a un comportamiento agresivo, al comportamiento sexual, la respuesta al estrés, el comportamiento social y la memoria. El receptor V-1a, media los efectos del sistema nervioso central, la contracción del músculo liso y los efectos glucogenolíticos hepáticos de la vasopresina, mientras que el receptor V-1b media los efectos de la vasopresina en la pituitaria anterior. El receptor V-2, supuestamente encontrado solo en el riñón, realiza las acciones antiuréticas de la vasopresina mediante la estimulación del adenilato ciclasa (Liebsch, G y col Neurosci. 1996, 217, 101).

15 Los niveles elevados de vasopresina en plasma parecen jugar un papel en la patogénesis del fallo cardiaco congestivo (P. A. Van Zwieten, Progr. Pharmacol. Clin. Pharmacol. 1990, 7, 49). Según progresa hacia el tratamiento de fallo cardiaco congestivo, los antagonistas del receptor V-2 de vasopresina no peptídicos han inducido acuaresis de baja osmolalidad y una menor resistencia periférica en perros conscientes con fallo cardiaco congestivo (H. Ogawa, J. Med. Chem. 1996, 39, 3547). En ciertos estados patológicos, los niveles en plasma de vasopresina pueden estar elevados inapropiadamente para una osmolalidad dada, dando como resultado de esta manera retención de agua renal e hiponatremia. La hiponatremia, asociada con afecciones edematosas (cirrosis, fallo cardiaco congestivo, insuficiencia renal) pueden ir acompañada del síndrome de secreción inapropiada de hormona antiurética (SIADH). El tratamiento de ratas comprometidas con SIADH con un antagonista de vasopresina V-2 ha corregido su hiponatremia existente (G. Fujisawa, Kidney Int. 1993, 44(1), 19). Debido en parte a las acciones contráctiles de la vasopresina en su receptor V-1 en el sistema vascular, los antagonistas de vasopresina V-1 han reducido la presión sanguínea como un tratamiento potencial para la hipertensión también. Los antagonistas conocidos del receptor de vasopresina han incluido YM-087 (Yamanouchi); VPA-985, WAY-140288 y CL-385004 (American Home Products); SR-121463 (Sanofi-Synthelabo); y OPC 31260, OPC 41061 y OPC 21268 (Otsuka).

20 De esta manera, los antagonistas del receptor de vasopresina son útiles como agentes terapéuticos en las afecciones de trastornos del oído interno, hipertensión, fallo cardiaco congestivo, insuficiencia cardiaca, hiponatremia, vasoespasmo coronario, isquemia cardiaca, cirrosis hepática, vasoespasmo renal, insuficiencia renal, fallo renal, nefropatía diabética, edema cerebral e isquemia, ictus, trombosis y retención de agua. Otras afecciones pueden incluir síndrome nefrótico, lesiones del sistema nervioso central, dismenorrea, agresión, ansiedad y trastornos obsesivo compulsivos.

25 Xiang, M. A. y col. "Synthesis and evaluation of spirobenzazepines as potent vasopressin receptor antagonists" Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, vol. 14, nº 11, 7 Junio 2004, páginas 2987-2989 describen una serie de espirobenzazepinas evaluadas con respecto a la actividad antagonista del receptor V_{1a} y V_2 . Se describieron espirobenzazepinas como antagonistas selectivos de V_{1a} así como antagonistas dobles del receptor de vasopresina V_{1a}/V_2 .

30 El documento WO 02/02531 se refiere a benzodiazapinas sustituidas no peptídicas que son útiles como antagonistas del receptor de vasopresina para tratar afecciones asociadas con la actividad del receptor de vasopresina tales como las que implican una mayor resistencia vascular e insuficiencia cardiaca.

El documento WO 2005/000819 describe compuestos de espirobenzoazepina, procedimientos para la preparación de derivados de espirobenzoazepina sustituidos con moléculas no peptídicas, y procedimientos para la preparación de intermedios en la preparación de dichos derivados.

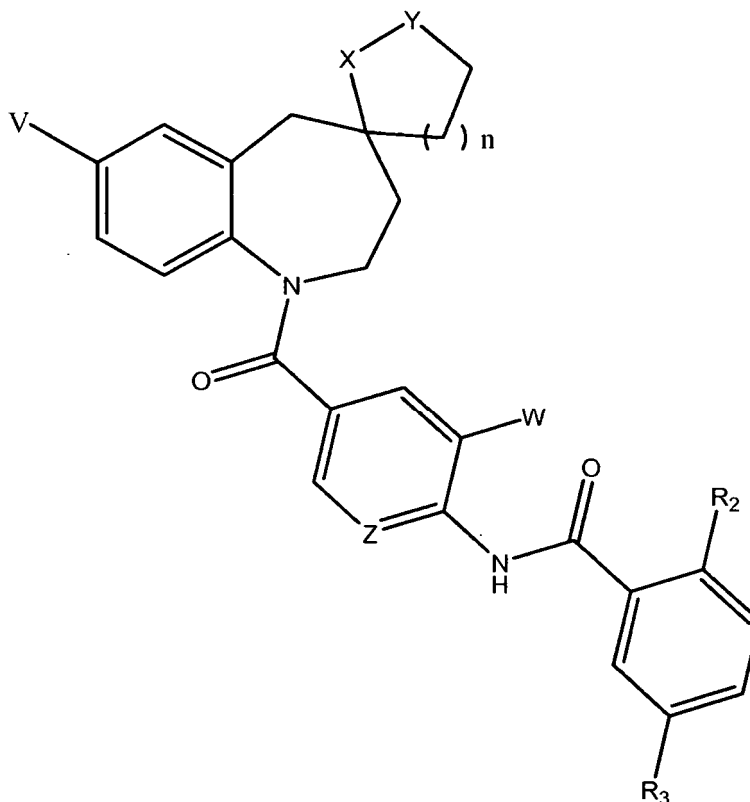
35 El documento WO 2005/037795 se dirige a benzazepinas sustituidas con moléculas no peptídicas que son útiles como antagonistas del receptor de vasopresina para tratar afecciones asociados con la actividad del receptor de vasopresina tales como las que implican una mayor resistencia vascular e insuficiencia cardiaca, incluyendo fallo cardiaco congestivo, hiponatremia e hipertensión; entre otros desvelados.

Sumario de la invención

40 En sus muchas realizaciones, la presente invención proporciona una nueva clase de compuestos útiles como, por ejemplo, antagonistas del receptor de vasopresina, procedimientos para preparar dichos compuestos,

composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de dichos compuestos, procedimientos para preparar composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de dichos compuestos, y el uso de dichos compuestos o composiciones en procedimientos de tratamiento, prevención, inhibición o mejora de una o más enfermedades asociadas con los receptores de vasopresina usando dichos compuestos o composiciones farmacéuticas.

5 En un aspecto, la presente solicitud desvela un compuesto que tiene la estructura general de la Fórmula I:



Fórmula I

o sales, ésteres, amidas, mezclas racémicas diastereómeros y enantiómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que

- 10 uno de X e Y es CH₂ y el otro es NR₁;
 Z es CH o N;
 V es H, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ o halógeno;
 n = 1 ó 2,
 W es H, alcoxi C₁₋₃ o hidroxilo;
- 15 R₁ es H, alquilo C₁₋₅, arilalquilo, cicloalquilo C₃₋₅, -CH₂-C(O)OR₅, -C(O)R₄, -C(O)(CH₂)_m-N(R₆)(R₆) o -C(O)-CH₂-C(O)-OR₅, en los que R₄ es alquilo C₁₋₃, R₅ es H o alquilo C₁₋₃ y m es de 1 a 3;
 R₂ es H, halógeno, alquilo C₁₋₅, alcoxi C₁₋₃ o arilo;
 R₃ es H, halógeno, alquilo C₁₋₅, alcoxi C₁₋₃ o arilo; con la condición de que al menos uno de R₁, R₂ y R₃ no sea H;
 o los restos R₆ pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente entre el grupo
- 20 que consiste en H, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₅; o
 como alternativa, dos restos R₆ pueden acoplarse junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 5 a 6 miembros.

Los compuestos de la presente invención son antagonistas del receptor de vasopresina que son útiles, en general, en estados de enfermedad de trastornos del oído interno, hipertensión, fallo cardiaco congestivo, insuficiencia

25 cardiaca, hiponatremia, vasoespamo coronario, isquemia cardiaca, cirrosis hepática, vasoespamo renal, insuficiencia renal, fallo renal, nefropatía diabética, edema cerebral e isquemia, ictus, trombosis, retención de agua, agresión, trastornos obsesivos-compulsivos, dismenorrea, síndrome nefrótico, ansiedad y trastornos del sistema nervioso central.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquiera de los compuestos de Fórmula I descritos anteriormente, y una composición farmacéutica

30 obtenida mezclando uno o más de los compuestos de Fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención también se refiere a un procedimiento para fabricar una composición farmacéutica que comprende mezclar cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 La invención además proporciona el uso de un compuesto o composición de la invención. Por ejemplo, una realización de la invención se usa en un procedimiento para tratar una afección asociada con la actividad del receptor de vasopresina, tal como una afección mediada por antagonismo de vasopresina, en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos desvelados o las composiciones farmacéuticas desveladas.

10 Otra realización de la invención es el uso de un compuesto o composición de la invención en un procedimiento para inhibir la aparición o progresión de una afección asociada con la actividad del receptor de vasopresina en el sujeto, que comprende administrar al sujeto una dosis profilácticamente eficaz de la composición farmacéutica de un compuesto de Fórmula I.

Otras realizaciones y características de la invención se desvelan en la siguiente descripción detallada, ejemplos y reivindicaciones adjuntas.

Descripción detallada de la invención

15 La presente invención proporciona compuestos de espiroheterobenzoazepina sustituidos con moléculas no peptídicas que son útiles como antagonistas de receptores de vasopresina. En particular, estos compuestos de espiroheterobenzoazepina sustituidos inhiben la unión de vasopresina a receptores V-1a, y/o V-2, y preferentemente receptores V-1a y V-2. Los compuestos de la presente invención también muestran actividad funcional por su capacidad de inhibir la movilización de calcio intracelular y la acumulación de AMPc inducida por vasopresina arginina (AVP) en células HEK-293 transfectadas que expresan receptores V-1a y V-2 humanos respectivamente.

20 Los compuestos de espiroheterobenzoazepina sustituidos con moléculas no peptídicas de la presente invención son antagonistas del receptor de vasopresina. En una realización preferida, los compuestos son activos por vía oral. En otra realización preferida, los compuestos tienen la capacidad de bloquear la unión de la vasopresina a V-1a y V-2. Como se demuestra por los resultados de los estudios farmacológicos descritos más adelante, los compuestos muestran la capacidad de bloquear la unión de la vasopresina a V-1a y/o V-2 recombinantes, y por lo tanto son útiles como productos terapéuticos o profilácticos contra afecciones tales como agresión, trastornos obsesivos-compulsivos, hipertensión, dismenorrea, hiponatremia, fallo cardíaco congestivo, insuficiencia cardíaca, vasoespasmo coronario, isquemia cardíaca, cirrosis hepática, vasoespasmo renal, fallo renal, edema, isquemia, ictus, trombosis, retención de agua, síndrome nefrótico, ansiedad y lesiones del sistema nervioso central.

30 **Términos**

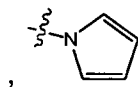
Los siguientes términos se definen a continuación y mediante su uso a lo largo de la presente divulgación.

35 "Alquilo" incluye un hidrocarburo alifático que puede ser lineal o ramificado y que comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo preferidos contienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo más preferidos contienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos de alquilo inferior, tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena de alquilo lineal. "Alquilo inferior" se refiere a un grupo que tiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que pueden ser lineales o ramificados. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, 1-metilpropilo, n-pentilo, isopentilo, sec-pentilo, hexilo, heptilo, nonilo, decilo, octilo, fluorometilo y trifluorometilo. Por ejemplo, alquilo C₄ incluye, pero no se limita a n-butilo, isobutilo y t-butilo. En algunas realizaciones, el alquilo está independientemente sustituido con uno a cinco, preferentemente uno a tres grupos, incluyendo, pero sin limitarse a, oxo, amino, alcoxi, carboxi, cicloalquilo, nitro, hidroxilo y halo (F, Cl, Br o I).

45 "Alcoxi" incluye un grupo alquilo de cadena lineal, ramificada o cíclica con un oxígeno terminal que engarza el grupo alquilo al resto de la molécula. Alcoxi incluye metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi, pentoxi y así sucesivamente. "Aminoalquilo", "tioalquilo" y "sulfonilalquilo" son análogos a alcoxi, reemplazando el átomo de oxígeno terminal de alcoxi con, respectivamente, NH (o NR), S, SO y SO₂. En algunas realizaciones, el alcoxi, aminoalquilo, tioalquilo y sulfonilalquilo están independientemente sustituidos con uno a cinco, preferentemente uno a tres grupos, incluyendo, pero sin limitarse a, oxo, amino, alcoxi, carboxi, cicloalquilo, nitro, hidroxilo y halo (F, Cl, Br o I).

50 "Arilo" o "Ar" como se usa en el presente documento, tanto si se usa solo o como parte de un grupo sustituyente, incluye grupos aromáticos, tales como fenilo y naftilo. Cuando el grupo Ar o arilo está sustituido, puede tener de uno a tres sustituyentes que se seleccionan independientemente entre alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, aralcoxi, alquilo C₁-C₈ sustituido (por ejemplo, trifluorometilo), alcoxi C₁-C₈ fluorado (por ejemplo, trifluorometoxi), halógeno, ciano, hidroxilo, nitro, amino opcionalmente sustituido, carboxilo, alquilcarboxilo, alcóxicarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilamino C₁-C₄ (es decir, -NH-alquil C₁-C₄), dialquilamino C₁-C₄ (es decir, -N-[alquil C₁-C₄]₂, en el que los grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes), -O(CO)O-alquilo, -O-heterociclilo opcionalmente sustituido con alquilo o

alquilcarbonilo (es decir, heteroarilo (es decir,



) opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo, alquilo sustituido, aldehído, alquilcarbonilo, carboxilo, alquilcarboxilo y alcoxicarbonilo, y fenilo sin sustituir o mono-, di- o trisustituido, en el que los sustituyentes en el fenilo se seleccionan independientemente entre arilo, alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, alquilo C₁-C₈ sustituido, alcoxi C₁-C₈ fluorado, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, nitro, carboxilo, alquilcarboxilo, alquilamino, dialquilamino y heteroarilo. "Ph" o "PH" indica fenilo.

"Cicloalquilo" incluye un sistema de anillo no aromático mono- o multicíclico que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Los anillos cicloalquilo preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos en el anillo. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilos monocíclicos adecuados incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilos multicíclicos adecuados incluyen 1-decalino, norbornilo, adamantilo y similares.

"Halo" o "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo, y preferentemente flúor o cloro. Como un sustituyente en grupo alquilo, con uno o más átomos de halo, halo puede proporcionar grupos mono-, di- y trisustituidos, tales como trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometilitio, difluorometoxi o fluorometilitio.

"Heteroarilo" representa un sistema de anillos aromático estable monocíclico o multicíclico que comprende de aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos en el anillo, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, en el que uno o más de los átomos del anillo es un elemento distinto de carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre solos o en combinación. Preferentemente, los heteroarilos contienen de uno a tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S. Los heteroarilos preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. El grupo arilo puede estar unido en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de una estructura estable. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, tiofenilo, furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazolilo, pirrolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, benzopirazolilo, indolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo o quinolinilo. Los grupos heteroarilo preferidos incluyen piridinilo, tiofenilo, furanilo y quinolinilo. Cuando el grupo heteroarilo está sustituido, el grupo heteroarilo puede tener uno a tres sustituyentes que se seleccionan independientemente entre alquilo C₁-C₈, alquilo C₁-C₈ sustituido, halógeno, aldehído, alquilcarbonilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, alquilamino, dialquilamino, arilamino, nitro, carboxilo, alquilcarboxilo y hidroxilo.

"Heterociclilo" o "heterociclo" es un sistema de anillos sencillo o condensado, saturado o parcialmente saturado de 3 a 8 miembros, que consiste en átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S. El grupo heterociclilo puede estar unido en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de una estructura estable. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, piridina, pirimidina, oxazolona, pirrol, imidazol, morfolina, furano, indol, benzofurano, pirazol, pirrolidina, piperidina y benzoimidazol. El "Heterociclilo" o "heterociclo" puede estar sustituido con uno o más grupos independientes, incluyendo, pero sin limitarse a, H, halógeno, oxo, OH, alquilo, alquilo sustituido, amino, heteroarilo, aldehído, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, carboxilo, alquilcarboxilo y alcoxi.

"Aralquilo" o "aralquilo" incluye un grupo aril-alquilo, en el que el arilo y el alquilo son como se han descrito anteriormente. Los aralquilos preferidos incluyen un grupo alquilo C₁₋₆. Los ejemplos no limitantes de grupos aralquilo adecuados incluyen bencilo, 2-fenetilo y naftalenilmetilo.

"Aralcoxi" incluye un grupo alcoxi sustituido con un grupo arilo (por ejemplo, benciloxi).

"Acilo" como se usa en el presente documento, tanto si se usa solo o como parte de un grupo sustituyente, se refiere a un radical orgánico que tienen de 1 a 6 átomos de carbono (cadena lineal o ramificada) obtenidos a partir de un ácido orgánico por la retirada del grupo hidroxilo.

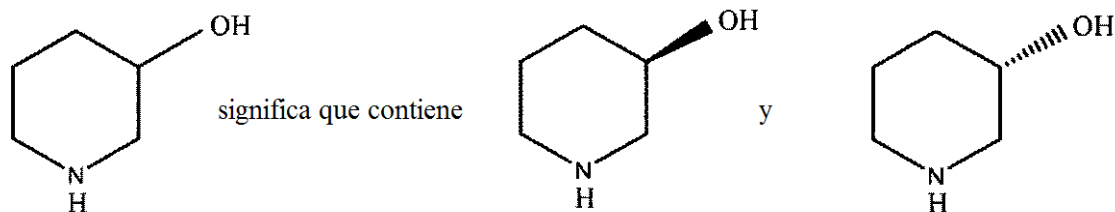
"Ac" como se usa en el presente documento, tanto si se usa solo o como parte de un grupo sustituyente, significa acetilo.

La expresión "amino sustituido" indica sustitución de dicho grupo con al menos un miembro seleccionado entre alquilo, alquilo sustituido y arilo.

Siempre que los términos "alquilo", "acilo", "arilo" o también sus raíces de prefijo aparezcan en un nombre de un sustituyente (por ejemplo, aralquilo, dialquilamino), se interpretará que incluyen las limitaciones dadas anteriormente para "alquilo", "acilo" y "arilo". Los números de átomos de carbono designados (por ejemplo, C₁-C₈) se referirán independientemente al número de átomos de carbono en un resto alquilo o cicloalquilo, o a la porción de alquilo de

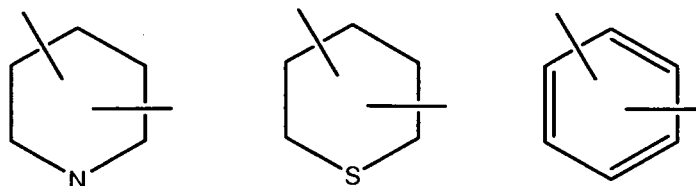
un sustituyente más grande, en el que dicho alquilo aparece en forma de su raíz de prefijo.

- "Amidas, ésteres y sales farmacéuticamente aceptables" incluyen sales carboxilato, sales de adición de aminoácidos, ésteres y amidas, que están dentro de una relación beneficio/riesgo razonable, farmacológicamente eficaces y adecuadas para el contacto con los tejidos de pacientes sin irritación, toxicidad ni respuesta alérgica excesivas. Estas sales, ésteres y amidas pueden ser, por ejemplo, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo C₂₋₁₀ o amidas, ésteres y sales heterocíclicas C₂₋₁₀ no aromáticas. Los ésteres aceptables farmacéuticamente aceptables representativos de la invención incluyen ésteres de alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₅₋₇, fenilo, fenilalquilo(C₁₋₆). Los ésteres preferidos incluyen ésteres de metilo y etilo. Otros ejemplos incluyen ésteres de alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₅, alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₃.
- Las sales representativas incluyen bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, perclorato, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, boronato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato, metanosulfonato, palmoato, salicilato, sacarínica y laurilsulfonato. Éstas pueden incluir metales alcalinos y cationes alcalinotérreos, tales como sodio, potasio, calcio, magnesio y cinc, así como cationes de amina, amonio y amonio cuaternario, tales como tetrametilamonio, metilamina, trimetilamina y etilamina. Véanse ejemplos, S.M. Berge, y col., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977, 66: 1-19; "Handbook of Pharmaceutical Salts - Properties, Selection, and Use" P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth -Eds. Wiley-VCH Publishers, Zurich, Suiza, que se incorporan en el presente documento por referencia.
- Las amidas farmacéuticamente aceptables representativas de la invención incluyen aquellas obtenidas a partir de amoniaco, alquil C₁₋₆-aminas primarias y di(alquil C₁₋₆)aminas secundarias. Las dialquilamidas que tienen dos grupos alquilo pueden seleccionarse independientemente (por ejemplo, metilpropilamida). Las amidas secundarias incluyen restos de anillos heteroaromáticos o heterocíclicos de 5 ó 6 miembros, tales como morfolinilo que contienen al menos un átomo de nitrógeno y opcionalmente entre 1 y 2 heteroátomos adicionales. Las amidas preferidas se obtienen a partir de amoniaco, alquil C₁₋₃-aminas primarias y di(alquil C₁₋₂)aminas.
- "Paciente" o "sujeto" incluye mamíferos tales como seres humanos y animales (perros, gatos, caballos, ratas, conejos, ratones, primates no humanos) que necesitan observación, experimento, tratamiento o prevención en relación con la enfermedad o afección relevante. Preferentemente, el paciente o sujeto es un ser humano.
- "Composición" incluye un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas así como cualquier producto que resulta de las combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.
- "Cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" (o "cantidad profilácticamente eficaz") significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que induce la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o humano que se pretende conseguir por un investigador, veterinario, médico u otro especialista clínico, que incluye alivio (o prevención, o retraso o inhibición de la aparición) de los síntomas de la afección o trastorno a tratar.
- El término "purificado" o "en forma purificada" para un compuesto se refieren al estado físico de dicho compuesto después de obtenerse por un procedimiento o procedimientos de purificación descritos en el presente documento o bien conocidos por el experto en la materia, con una pureza suficiente como para que pueda caracterizarse por técnicas analíticas convencionales descritas en el presente documento o bien conocidos por el experto en la materia.
- "Cantidad profilácticamente eficaz" significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que induce la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejidos, animal o humano que se pretende conseguir por un investigador, veterinario, médico u otro especialista clínico, que incluye la prevención, o retraso o inhibición de la aparición de los síntomas de la afección o trastorno que se está tratando.
- Con referencia al número de restos (el ejemplo o ejemplos no limitantes incluyen sustituyentes, grupos o anillos) en un compuesto, a menos que se defina lo contrario, las frases "uno o más" y "al menos uno" significan que, puede haber tantos restos como esté químicamente permitido y la determinación del número máximo de dichos restos entra dentro del conocimiento de los expertos en la materia. Preferentemente, hay de uno a tres sustituyentes, o más preferentemente, de uno a dos sustituyentes, con al menos uno en la posición para.
- Como se usa en el presente documento, se pretende que el término "composición" abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.
- La línea recta -----, como un enlace, indica generalmente una mezcla de, o ambos, isómeros posibles, el ejemplo o ejemplos no limitantes incluyen los que contienen estereoquímica (R) y (S). Por ejemplo,



Una línea de puntos (- - - - -) representa un enlace opcional.

Líneas dibujadas en el interior de los sistemas de anillo, tales como, por ejemplo:



- 5 indican que la línea indicada (enlace) puede estar unida a cualquiera de los átomos del anillo sustituibles, los ejemplos no limitantes incluyen átomos del anillo de carbono, nitrógeno y azufre.

- 10 Como se sabe bien en la técnica, un enlace representado a partir de un átomo de carbono en particular, en el que no se ilustra ningún resto en el extremo terminal del enlace indica un grupo metilo enlazado a través de ese enlace al átomo, a menos de se indique lo contrario. Por ejemplo: Cabe señalar que cualquier carbono o heteroátomo con valencias sin satisfacer en el texto, esquemas, ejemplos, fórmulas estructurales y cualquiera de las Tablas en el presente documento, se asume que tienen el átomo o átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias.

- 15 Cuando los compuestos de acuerdo con la presente invención tienen al menos un centro estereogénico, pueden existir, en consecuencia, en forma de enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros estereogénicos, pueden existir adicionalmente en forma de diastereómeros. Debe apreciarse que todos esos isómeros y mezclas de los mismos están incluidos dentro del alcance de la presente invención.

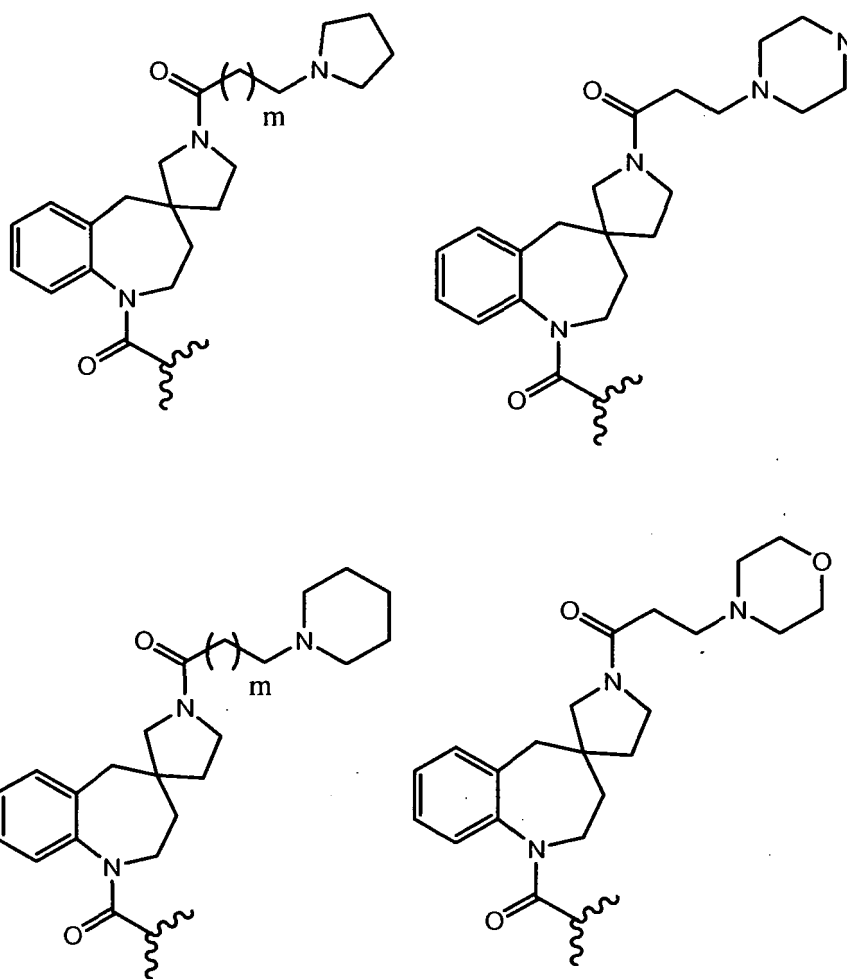
En una realización, la presente invención desvela compuestos que se representan por la fórmula estructural I, o sales farmacéuticamente aceptables, amidas, ésteres, hidratos, solvatos, mezclas racémicas, diastereómeros y enantiómeros de los mismos, en el que los diversos restos son como se describen a continuación.

- 20 En una realización de la Fórmula I, R_1 es metilo, etilo, bencilo, ciclopentilo, $-\text{CH}_2$ -cicloalquilo, $-\text{CH}_2\text{-C(O)OR}_5$, $-\text{C(O)R}_4$, $-\text{C(O)CH}_2\text{-N(CH}_3)_2$, $-\text{C(O)(CH}_2)_m\text{-heterociclilo}$ o $-\text{C(O)-CH}_2\text{-C(O)OR}_5$.

En una realización de la Fórmula I, R_1 es $-\text{CH}_2$ -ciclopropilo.

En una realización de la Fórmula I, m es 1 ó 2,

En una realización de la Fórmula I, R_1 es $-\text{C(O)(CH}_2)_m\text{-heterociclilo}$ y se representa mediante los siguientes ejemplos:



En una realización de la Fórmula I, R_2 es H, fenilo, $-CH_3$, $-OCH_3$, F o Cl.

En una realización de la Fórmula I, R_2 es fenilo.

En una realización de la Fórmula I, R_2 es fenilo y R_3 es H.

5 En una realización de la Fórmula I, n es 1.

En una realización de la Fórmula I, R_2 es fenilo, n es 1 y R_3 es H.

En una realización de la Fórmula I, R_3 es F.

En una realización de la Fórmula I, Z es CH.

En una realización de la Fórmula I, Z es N.

10 En una realización de la Fórmula I, V es H, $-CH_3$, $-OCH_3$, F o Cl.

En una realización de la Fórmula I, V es H.

En una realización de la Fórmula I, X es $-CH_2$.

En una realización de la Fórmula I, los restos R_6 pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-5} .

15 En una realización de la Fórmula I, los restos R_6 pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H o $-CH_3$.

En una realización de la Fórmula I, R_6 es $-CH_3$.

En una realización de la Fórmula I, un compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

- Benzamida, 2-cloro-N-[4-((2,3-dihidro-1'-metil-espiro[4H-1-benzazepin-4,3-piperidin]-1(5H)-il)carbonil)fenil]-5-fluoro;
- [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, N-[4-((2,3-dihidro-1'-etil-espiro[4H-1-benzazepin-4,3'-piperidin]-1(5H)-il)carbonil)fenil]-;
- 5 [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, N-[4-((2,3-dihidro-1'-metil-espiro[4H-1-benzazepin-4,3'-piperidin]-1(5H)-il)carbonil)fenil]-;
- [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, N-[4-((2,3-dihidro-1'-bencil-espiro[4H-1-benzazepin-4,3'-pirrolidin]-1(5H)-il)carbonil)fenil]-;
- [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, N-[4-((2,3-dihidro-espiro[4H-1-benzazepin-4,3'-pirrolidin]-1(5H)-il)carbonil)fenil]-;
- 10 [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, N-[4-((2,3-dihidro-1'-ciclopropil-espiro[4H-1-benzazepin-4,3'-pirrolidin]-1(5H)-il)carbonil)fenil]-;
- [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, N-[4-((2,3-dihidro-1'-metil-espiro[4H-1-benzazepin-4,3'-pirrolidin]-1(5H)-il)carbonil)fenil]-;
- [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, N-[4-((2,3-dihidro-1'-isopropil-espiro[4H-1-benzazepin-4,3'-pirrolidin]-1(5H)-il)carbonil)fenil]-;
- 15 [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, N-[4-((2,3-dihidro-1'-ciclopropilmetil-espiro[4H-1-benzazepin-4,3'-pirrolidin]-1(5H)-il)carbonil)fenil]-;
- [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, N-[4-((2,3-dihidro-1'-ácido acético-espiro[4H-1-benzazepin-4,3'-pirrolidin]-1(5H)-il)carbonil)fenil]-, éster metílico;
- 20 [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, N-[4-((2,3-dihidro-1'-ácido acético-espiro[4H-1-benzazepin-4,3'-pirrolidinil](5H)-il)carbonil)fenil]-, éster etílico;
- [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, N-[4-((2,3-dihidro-1'-ácido acético-espiro[4H-1-benzazepin-4,3'-pirrolidin]-1(5H)-il)carbonil)fenil]-;
- [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, N-[4-((2,3-dihidro-1'-ácido pirúvico-espiro[4H-1-benzazepin-4,3'-pirrolidin]-1(5H)-il)carbonil)fenil]-, éster etílico;
- 25 [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, N-[4-((2,3-dihidro-1'-ácido pirúvico-espiro[4H-1-benzazepin-4,3'-pirrolidin]-1(5H)-il)carbonil)fenil]-;
- [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, N-[4-((2,3-dihidro-1'-acetil-espiro[4H-1-benzazepin-4,3'-pirrolidin]-1(5H)-il)carbonil)fenil]-;
- 30 [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, N-[4-((2,3-dihidro-1'-(N,N-dimetilamino)etanona-espiro[4H-1-benzazepin-4,3'-pirrolidin]-1(5H)-il)carbonil)fenil]-;
- Benzamida, 2-cloro-N-[4-((2,3-dihidro-espiro[4H-1-benzazepin-4,2'-piperidin]-1(5H)-il)carbonil)fenil]-5-fluoro-;
- [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, N-[4-((2,3-dihidro-1'-(fenilmetil)espiro[4H-1-benzazepin-4,2'-piperidin]-1(5H)-il)carbonil)fenil]-;
- 35 [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, N-[4-((2,3-dihidro-espiro[4H-1-benzazepin-4,2'-piperidin]-1(5H)-il)carbonil)fenil]-;
- Benzamida, 2-metil-N-[4-((2,3-dihidro-1'-bencil-espiro[4H-1-benzazepin-4,3'-pirrolidin]-1(5H)-il)carbonil)piridil]-5-fluoro; y
- Benzamida, N-[4-((2,3-dihidro-1'-metil-espiro[4H-1-benzazepin-4,3-piperidin]-1(5H)-il)carbonil)fenil].

40 En otra realización de Fórmula I, un compuesto selectivo de V_{1a} es benzamida, N-[4-((2,3-dihidro-1'-metil-espiro[4H-1-benzazepin-4,3-piperidin]-1(5H)-il)carbonil)fenil].

En otra realización más de Fórmula I, un compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

- Benzamida, 2-metil-N-[4-((2,3-dihidro-1'-metil-espiro[4H-1-benzazepin-4,3-piperidin]-1(5H)-il)carbonil)fenil]-5-fluoro;
- 45 Benzamida, 2-fluoro-N-[4-((2,3-dihidro-1'-metil-espiro[4H-1-benzazepin-4,3-piperidin]-1(5H)-il)carbonil)fenil]-5-fluoro;
- Benzamida, 2-metoxi-N-[4-((2,3-dihidro-1'-metil-espiro[4H-1-benzazepin-4,3-piperidin]-1(5H)-il)carbonil)fenil]-5-fluoro;
- Benzamida, 2-metil-N-[4-((2,3-dihidro-1'-metil-espiro[4H-1-benzazepin-4,3-piperidin]-1(5H)-il)carbonil)fenil]; y
- Benzamida, 2-fluoro-N-[4-((2,3-dihidro-1'-metil-espiro[4H-1-benzazepin-4,3-piperidin]-1(5H)-il)carbonil)fenil].

50 En otra realización más de Fórmula I, un compuesto se selecciona entre:

- Benzamida, 2-cloro-N-[4-((2,3-dihidro-1'-metil-espiro[4H-1-benzazepin-4,3-piperidin]-1(5H)-il)carbonil)fenil]-5-fluoro;
- [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, N-[4-((2,3-dihidro-1'-metil-espiro[4H-1-benzazepin-4,3'-piperidin]-1(5H)-il)carbonil)fenil]-; y
- 55 Benzamida, N-[4-((2,3-dihidro-1'-metil-espiro[4H-1-benzazepin-4,3-piperidin]-1(5H)-il)carbonil)fenil].

En otro aspecto de la invención, el compuesto de acuerdo con la Fórmula I puede estar en forma purificada.

En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de Fórmula I junto con al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto

seleccionado entre:

- 5 Benzamida, 2-cloro-N-[4-((2,3-dihidro-1'-metil-espiro[4H-1-benzazepin-4,3-piperidin]-1(5H)-il)carbonil)fenil]-5-fluoro;
 [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, N-[4-((2,3-dihidro-1'-etil-espiro{4H-1-benzazepin-4,3'-piperidin}-1(5H)-il)carbonil)fenil]-;
- 10 [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, N-[4-((2,3-dihidro-1'-metil-espiro{4H-1-benzazepin-4,3'-piperidin}-1(5H)-il)carbonil)fenil]-;
- [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, N-[4-((2,3-dihidro-1'-bencil-espiro{4H-1-benzazepin-4,3'-pirrolidin}-1(5H)-il)carbonil)fenil]-;
- 15 [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, N-[4-((2,3-dihidro-espiro{4H-1-benzazepin-4,3'-pirrolidin}-1(5H)-il)carbonil)fenil]-;
- [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, N-[4-((2,3-dihidro-1'-ciclopropil-espiro{4H-1-benzazepin-4,3'-pirrolidin}-1(5H)-il)carbonil)fenil]-;
- [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, N-[4-((2,3-dihidro-1'-metil-espiro{4H-1-benzazepin-4,3'-pirrolidin}-1(5H)-il)carbonil)fenil]-;
- 20 [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, N-[4-((2,3-dihidro-1'-isopropil-espiro{4H-1-benzazepin-4,3'-pirrolidin}-1(5H)-il)carbonil)fenil]-;
- [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, N-[4-((2,3-dihidro-1'-ciclopropilmetil-espiro{4H-1-benzazepin-4,3'-pirrolidin}(5H)-il)carbonil)fenil]-;
- [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, N-[4-((2,3-dihidro-1'-ácido acético-espiro{4H-1-benzazepin-4,3'-pirrolidin}-1(5H)-il)carbonil)fenil]-, éster metílico;
- [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, N-[4-((2,3-dihidro-1'-ácido acético-espiro{4H-1-benzazepin-4,3'-pirrolidin}1(5H)-il)carbonil)fenil]-, éster etílico;
- 25 [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, N-[4-((2,3-dihidro-1'-ácido acético-espiro{4H-1-benzazepin-4,3'-pirrolidin}-1(5H)-il)carbonil)fenil]-;
- [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, N-[4-((2,3-dihidro-1'-ácido pirúvico-espiro{4H-1-benzazepin-4,3'-pirrolidin}1(5H)-il)carbonil)fenil]-, éster etílico;
- [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, N-[4-((2,3-dihidro-1'-ácido pirúvico-espiro{4H-1-benzazepin-4,3'-pirrolidin}-1(5H)-il)carbonil)fenil]-;
- 30 [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, N-[4-((2,3-dihidro-1'-acetil-espiro{4H-1-benzazepin-4,3'-pirrolidin}-1(5H)-il)carbonil)fenil]-;
- [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, N-[4-((2,3-dihidro-1'-(N,N-dimetilamino)etanona-espiro{4H-1-benzazepin-4,3'-pirrolidin}-1(5H)-il)carbonil)fenil]-;
- [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, N-[4-((2,3-dihidro-1'-ácido pirúvico-espiro{4H-1-benzazepin-4,2'-piperidin}-1(5H)-il)carbonil)fenil]-;
- 35 Benzamida, 2-cloro-N-[4-((2,3-dihidro-espiro{4H-1-benzazepin-4,2'-piperidin}-1(5H)-il)carbonil)fenil]-5-fluoro-;
- [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, N-[4-((2,3-dihidro-1'-(fenilmetil)espiro{4H-1-benzazepin-4,2'-piperidin}-1(5H)-il)carbonil)fenil]-;
- Benzamida, N-[4-((2,3-dihidro-1'-metil-espiro{4H-1-benzazepin-4,3-piperidin}-1(5H)-il)carbonil)fenil];
- Benzamida, 2-metil-N-[4-((2,3-dihidro-1'-metil-espiro{4H-1-benzazepin-4,3-piperidin}-1(5H)-il)carbonil)fenil]-5-fluoro-;
- 40 Benzamida, 2-fluoro-N-[4-((2,3-dihidro-1'-metil-espiro{4H-1-benzazepin-4,3-piperidin}-1(5H)-il)carbonil)fenil]-5-fluoro-;
- Benzamida, 2-metoxi-N-[4-((2,3-dihidro-1'-metil-espiro{4H-1-benzazepin-4,3-piperidin}-1(5H)-il)carbonil)fenil]-5-fluoro-;
- 45 Benzamida, 2-metil-N-[4-((2,3-dihidro-1'-metil-espiro{4H-1-benzazepin-4,3-piperidin}-1(5H)-il)carbonil)fenil]; y
- Benzamida, 2-fluoro-N-[4-((2,3-dihidro-1'-metil-espiro{4H-1-benzazepin-4,3-piperidin}-1(5H)-il)carbonil)fenil].

En otra realización, la invención proporciona una composición que comprende al menos un compuesto de Fórmula I para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad o afección mediada por vasopresina.

50 En otra realización adicional, la invención proporciona una composición que comprende un antagonista de vasopresina para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad mediada por vasopresina a través del receptor de vasopresina.

En otra realización más, la invención proporciona una composición que comprende un antagonista de vasopresina 1a (V_{1a}) o un antagonista de vasopresina 2 (V_2), o un antagonista tanto de V_{1a} como de V_2 para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad mediada por vasopresina a través del receptor de vasopresina.

55 En una realización, la invención proporciona al menos un compuesto de acuerdo con la Fórmula I para su uso en un procedimiento para inhibir la aparición o progresión de una enfermedad o afección asociada con la actividad del receptor de vasopresina. En una realización, la invención proporciona al menos un compuesto de acuerdo con la Fórmula I en el que dicho compuesto es un antagonista de vasopresina para su uso en un procedimiento para inhibir la aparición o progresión de una enfermedad o afección asociada con la actividad del receptor de vasopresina. En otra realización de la invención, el antagonista de vasopresina comprende un antagonista de vasopresina 1a (V_{1a}) o

60 un antagonista de vasopresina 2 (V_2) o un antagonista tanto de V_{1a} como de V_2 .

5 En una realización, la invención proporciona cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritas anteriormente para su uso en un procedimiento para tratar una afección seleccionada entre trastornos del oído interno, hipertensión, fallo cardiaco congestivo, insuficiencia cardiaca, vasoespamo coronario, isquemia cardiaca, cirrosis hepática, vasoespamo renal, insuficiencia renal, fallo renal, nefropatía diabética, hiponatremia, edema cerebral, isquemia cerebral, ictus, trombosis, retención de agua, agresión, trastornos obsesivos-compulsivos, dismenorrea, síndrome nefrótico, ansiedad y lesiones del sistema nervioso central en un sujeto que lo necesita. Preferentemente, el estado de enfermedad se selecciona entre hipertensión, fallo cardiaco congestivo, insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal e hiponatremia. Preferentemente, la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto administrado para tratar cualquiera de estas afecciones es de aproximadamente 0,05 a 1 g por día.

10 En otra realización, la enfermedad o afección es fallo cardiaco congestivo o insuficiencia cardiaca.

En otra realización adicional, la enfermedad o afección es hiponatremia.

En otra realización adicional, la enfermedad o afección es hipertensión.

En otra realización adicional, la enfermedad o afección es ictus.

En otra realización, la enfermedad o afección es fallo renal.

15 En otra realización, la enfermedad o afección es insuficiencia renal.

En una realización, la invención proporciona un procedimiento para fabricar una composición farmacéutica que comprende mezclar cualquiera de los compuestos de acuerdo con la Fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Compuestos relacionados

20 La invención proporciona los compuestos descritos y formas farmacéuticamente aceptables estrechamente relacionadas de los compuestos desvelados, tales como sales, ésteres, amidas, ácidos, hidratos o formas solvatadas de los mismos; formas enmascaradas o protegidas; y mezclas racémicas o formas enantiomérica u ópticamente puras. Los compuestos relacionados también incluyen compuestos de la invención que se han modificado para que sean detectables, por ejemplo, marcado isotópicamente con ¹⁸F para su uso como sonda en tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computerizada de emisión de un solo fotón (SPECT).

25 La invención también incluye compuestos desvelados que tienen uno o más grupos funcionales (por ejemplo, hidroxilo, amino o carboxilo) enmascarados mediante un grupo protector. Véase, por ejemplo, Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª ed., (1999) John Wiley & Sons, NY. Algunos de estos compuestos enmascarados o protegidos son farmacéuticamente aceptables; otros serán útiles como intermedios. También entran dentro del alcance de la invención procedimientos e intermedios sintéticos desvelados en el presente documento y modificaciones menores de los mismos.

30 GRUPOS PROTECTORES DE AMINO

La protección para el grupo amino incluye, pero sin limitación, carbamatos, amidas y en especial grupos protectores -NH.

35 Los ejemplos de carbamatos incluyen, pero sin limitación, carbamatos de metilo y etilo, carbamatos de etilo sustituido, carbamatos de escisión asistida, carbamatos de escisión fotolítica, derivados tipo urea y carbamatos variados.

Carbamatos

40 Los ejemplos de carbamatos de metilo y etilo incluyen, pero sin limitación, metilo y etilo, 9-fluorenilmetilo y 4-metoxifenacilo.

Etilo sustituido

Los ejemplos de carbamatos de etilo sustituidos incluyen, pero sin limitación, 2,2,2-tricloroetilo, 2-feniletilo, t-butilo, vinilo, alilo, 1-isopropilalilo, bencilo, p-metoxibencilo, p-nitrobencilo, p-bromobencilo, p-clorobencilo, 2,4-diclorobencilo y difenilmetilo.

45 Escisión fotolítica

Los ejemplos de escisión fotolítica incluyen, pero sin limitación, m-nitrofenilo, 3,5-dimetoxibencilo o-nitrobencilo, 3,4-dimetoxi-6-nitrobencilo y fenil(o-nitrofenil)metilo.

Amidas

Los ejemplos de amidas incluyen, pero sin limitación, N-formilo, N-acetilo, N-tricloroacetilo, N-trifluoroacetilo, N-

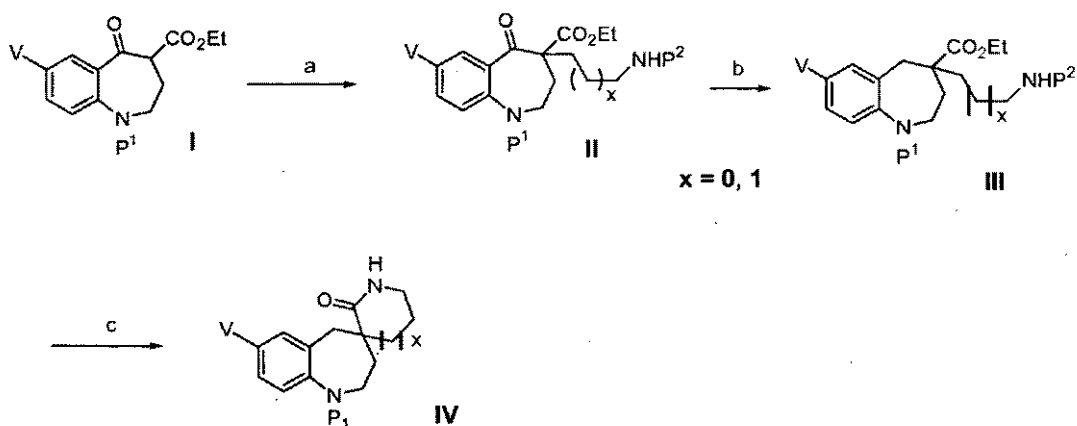
fenilacetilo, N-3-fenilpropionilo, N-picolinoilo, N-3-piridilcarboxamida, N-benzoilo, N-p-fenilbenzoilo, y ftaloilo.

C. Procedimientos sintéticos

La invención proporciona procedimientos de fabricación de los compuestos descritos de acuerdo procedimientos sintéticos orgánicos tradicionales, así como procedimientos sintéticos combinatorios o matriciales. Los esquemas 1-4 describen rutas sintéticas sugeridas. Usando estos Esquemas, las orientaciones posteriores y los ejemplos, un experto en la materia puede desarrollar procedimientos similares o análogos para compuesto dado que está dentro de la invención. Se proporciona orientación general con respecto a la síntesis en la siguiente sección; ejemplos específicos con protocolos experimentales detallados se proporcionan en los Ejemplos de la Sección E. También puede encontrarse información de antecedentes en el documento WO 02/02531 A1, publicado el 10 de enero de 2002 e incorporado en el presente documento por referencia.

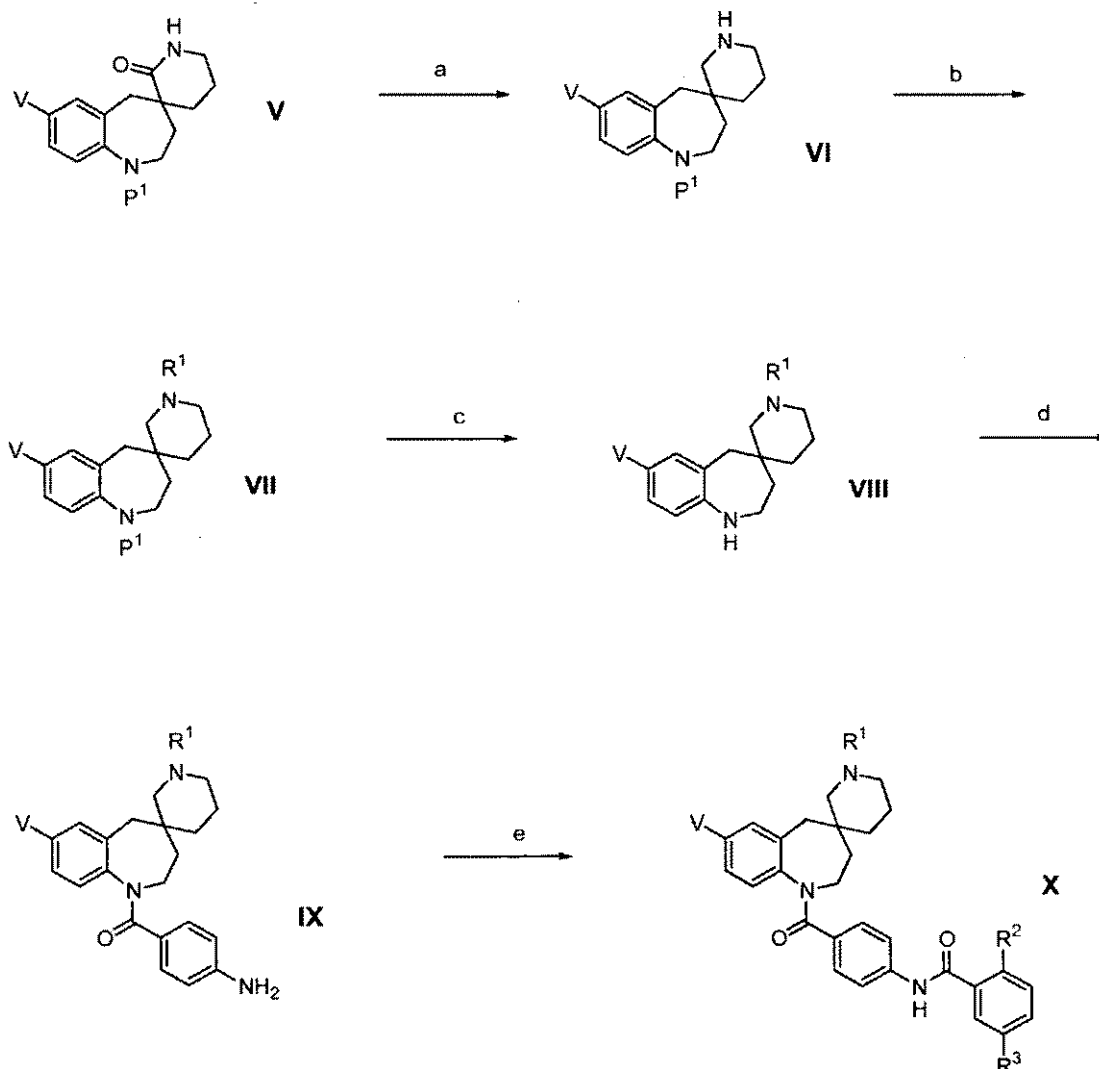
Un experto en la materia reconocerá que la síntesis de los compuestos de la presente invención puede facilitarse adquiriendo un intermedio o compuestos intermedios protegidos descritos en cualquiera de los esquemas divulgados en el presente documento. Un experto en la materia también reconocerá que durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos en la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los que se describen en "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 1999. Estos grupos protectores pueden eliminarse en una etapa conveniente usando procedimientos conocidos de la técnica. P^1 y P^2 son grupos protectores ilustrados anteriormente. Los ejemplos de las rutas sintéticas descritas incluyen los Esquemas de 1 a 4 y los Ejemplos sintéticos de 1 a 44. A lo largo de los Esquemas y Ejemplos, los sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 y V son como se han descrito y definido anteriormente. Compuestos análogos a los compuestos diana de estos ejemplos pueden ser, y en muchos casos han sido, fabricados de acuerdo con rutas similares. Los compuestos desvelados son útiles en investigación básica y como agentes farmacéuticos como se describe en la siguiente sección. La preparación del compuesto I (CAS 54620-98-3) se ha descrito por G. R. Proctor y col. en Journal of the Chemical Society (C), 1970, 1126-1128; J. Chem. Soc. Perkin Trans 1 1972, 14, 1803-1808.

Esquema 1



Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante procedimientos químicos que se muestran en el Esquema 1. Un compuesto de la fórmula general I puede sintetizarse por procedimientos descritos en la bibliografía, después alquilarse para proporcionar compuestos de la fórmula general II, por tratamiento con un agente de alquilación adecuadamente protegido, tal como N-(3-bromopropil)ftalimida, y una base, tal como carbonato potásico o carbonato sódico, en un disolvente, tal como dimetilformamida a una temperatura entre ambiente y reflujo. El grupo carbonilo en un compuesto de la fórmula general II puede reducirse en condiciones adecuadas para dar el compuesto alquilo correspondiente de la fórmula general III, por tratamiento con trietilsilano, ácido trifluoroacético y un ácido de Lewis, tal como trifluorurooeterato de boro, a una temperatura que varía de 0 °C a ambiente. Un compuesto de la fórmula general III, después de calentarse con hidrazina en un disolvente alcohólico, tal como metanol o etanol, se somete a ciclación intramolecular para proporcionar compuestos de la fórmula general IV.

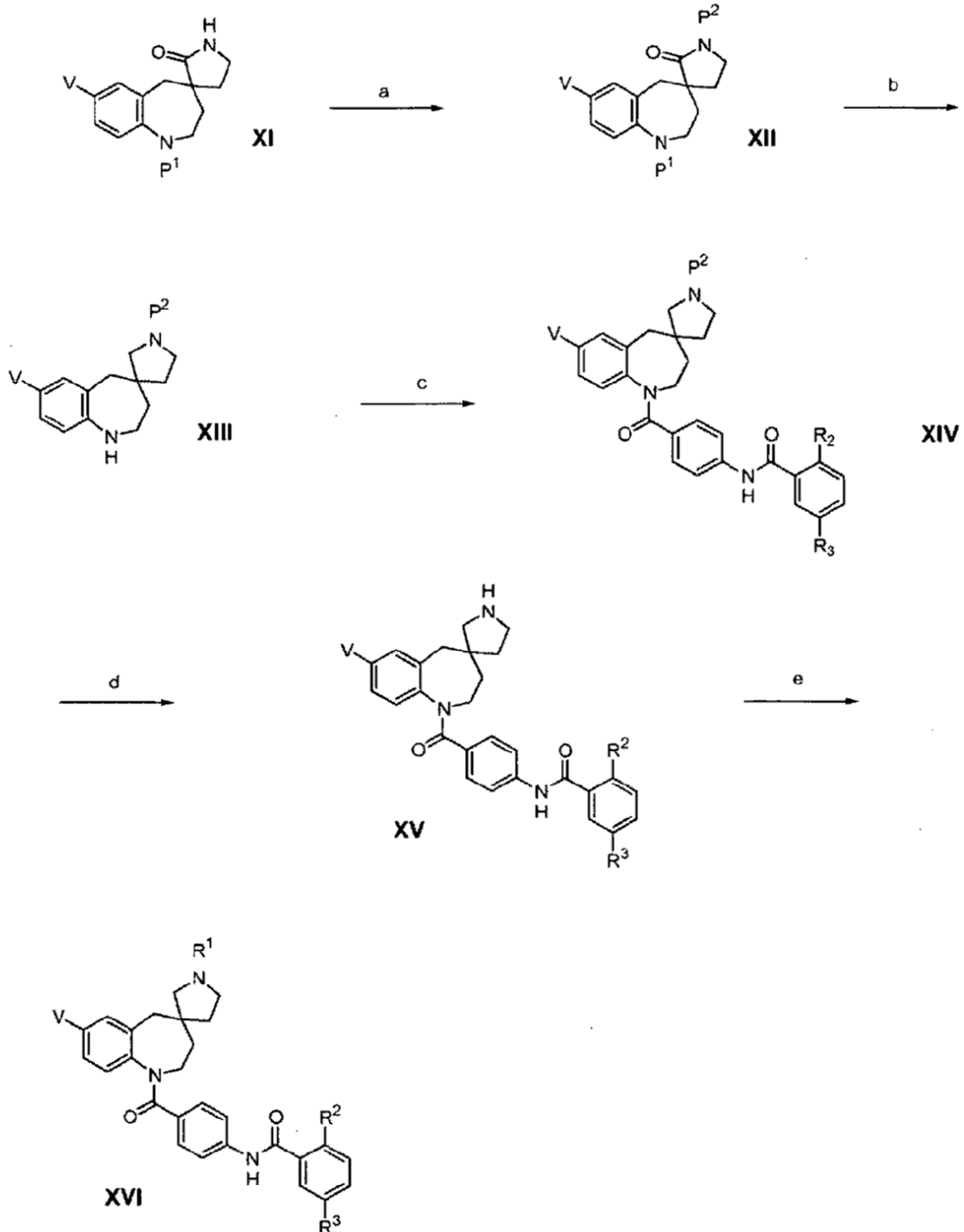
Esquema 2



Un compuesto de la fórmula general **V** puede convertirse en un compuesto de la fórmula general **X** mediante los procedimientos descritos en el Esquema 2. El grupo amida en un compuesto de la fórmula general **V** puede reducirse para dar la amina correspondiente de la fórmula general **VI** por tratamiento con, por ejemplo, un agente reductor, tal como hidruro de litio y aluminio, en un disolvente, tal como tetrahidrofurano o éter dietílico a temperaturas que varían entre 0 °C y ambiente. Un compuesto de la fórmula general **VI** puede alquilarse para proporcionar un compuesto de la fórmula general **VII** por tratamiento con un agente de alquilación, tal como yoduro de metilo, yoduro de etilo, yoduro de isopropilo o yoduro de ciclopentilo, y una base orgánica, tal como trietilamina o diisopropiletilamina en un disolvente, tal como dimetilformamida, a temperaturas que varían entre 0 °C y ambiente. Un compuesto de la fórmula general **VII** puede desprotegerse para proporcionar un compuesto de la fórmula general **VIII** por tratamiento con, por ejemplo, limaduras de magnesio en un disolvente alcohólico, tal como metanol o etanol a una temperatura que varía de ambiente a 70 °C. Un compuesto de la fórmula general **VIII** puede acilarse después de tratamiento con un haluro de benzoílo adecuadamente sustituido, tal como cloruro de 4-nitrobenzoílo y una base orgánica, tal como trietilamina o diisopropiletilamina, en un disolvente, tal como diclorometano o dicloroetano a una temperatura que varía de 0 °C a ambiente. El grupo nitro puede reducirse en condiciones adecuadas para dar la amina correspondiente de la fórmula general **IX**, en condiciones, tales como hidrogenación catalítica en un disolvente, tal como acetato de etilo, metanol o etanol, un catalizador, tal como paladio sobre carbón y gas hidrógeno a presiones, tales como 1 a 20 atmósferas, a temperaturas que varían entre ambiente y 60 °C. Una amina de la fórmula general **IX** puede convertirse en la amida correspondiente de la fórmula general **X** mediante tratamiento con un haluro de benzoílo adecuadamente sustituido, tal como cloruro de 2-cloro-5-fluorobenzoílo y una base orgánica, tal como trietilamina o diisopropiletilamina, en un disolvente, tal como diclorometano o dicloroetano a temperaturas

que varían entre 0 °C y ambiente.

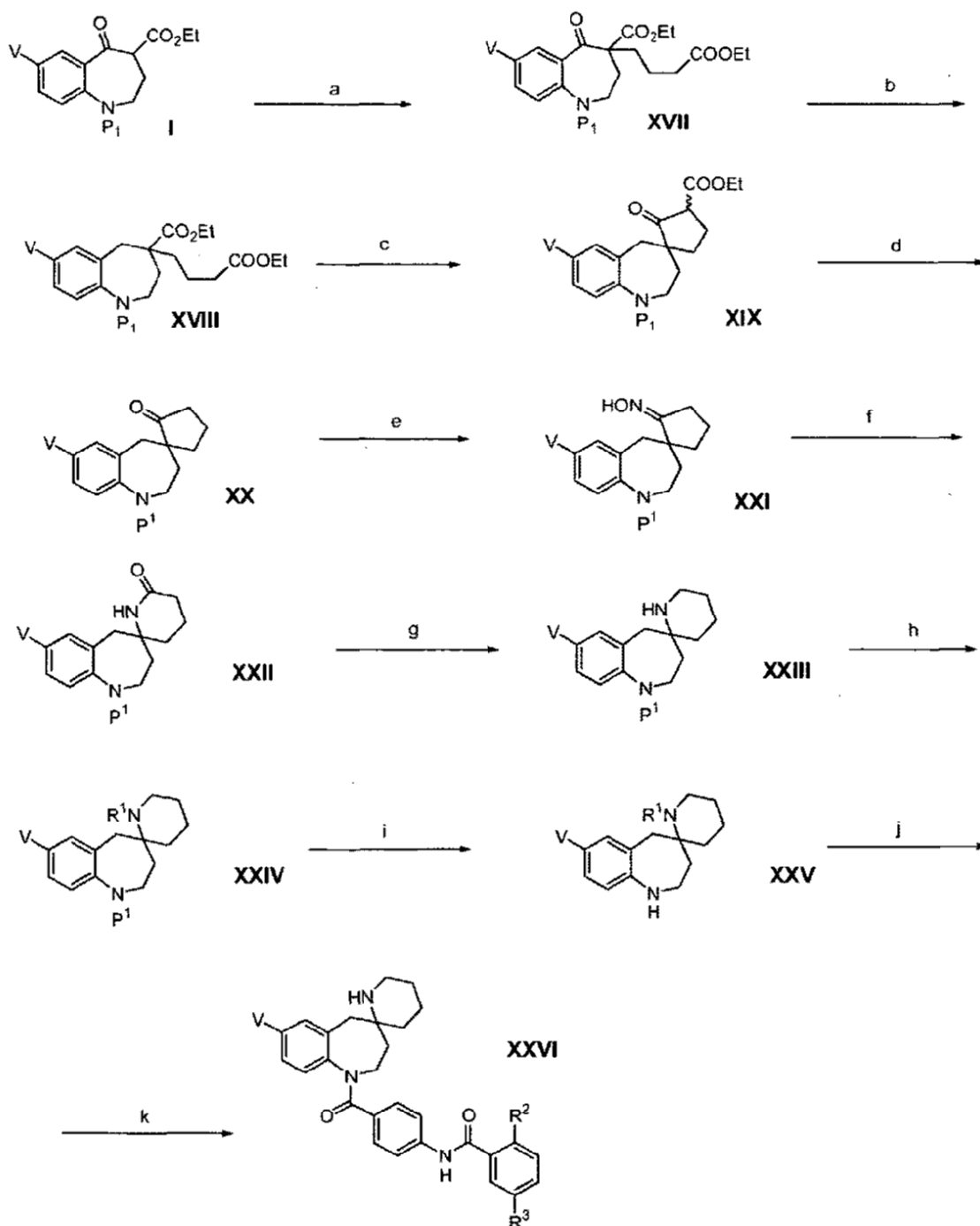
Esquema 3



Un compuesto de la fórmula general **XI** puede convertirse en un compuesto de la fórmula general **XVII** mediante los procedimientos descritos en el Esquema 3. Un compuesto de la fórmula general **XI** puede protegerse para dar un compuesto de la fórmula general **XII** por tratamiento con, por ejemplo, bromuro de bencilo y una base, tal como hidruro sódico o hidruro potásico, en un disolvente, tal como DMF a temperaturas que varían entre ambiente y 70 °C. Un compuesto de la fórmula general **XII** puede convertirse en un compuesto de la fórmula general **XIII**, en la que tanto la retirada del grupo protector, así como la reducción del grupo carbonilo puede realizarse por tratamiento con hidruro de litio y aluminio en un disolvente, tal como éter dietílico o tetrahidrofurano a temperaturas que varían entre 0 °C y ambiente. Una amina de la fórmula general **XIII** se convierte en la amida correspondiente de la fórmula general **XIV** por tratamiento con un haluro de benzoilo adecuadamente sustituido, tal como cloruro de 4-[(bifenil-2-

- 5 carbonil)-amino]-benzoílo y una base orgánica, tal como trietilamina o diisopropiltilamina, en un disolvente, tal como diclorometano o dicloroetano a temperaturas que varían entre 0 °C y ambiente. Un compuesto de la fórmula general **XIV** puede desprotegerse para dar un compuesto de la fórmula general **XV** en condiciones, tales como hidrogenación catalítica en un disolvente, tal como acetato de etilo, metanol o etanol, un catalizador, tal como paladio sobre carbón y gas hidrógeno, a presiones, tales como 1 a 20 atmósferas, a temperaturas que varían entre ambiente y 60 °C. Un compuesto de la fórmula general **XV** puede convertirse en un compuesto de la fórmula general **XVI** por tratamiento con, por ejemplo, un agente de alquilación, tal como yoduro de metilo, yoduro de etilo, yoduro de isopropilo, yoduro de ciclopropilmetilo o yoduro de ciclopentilo, y una base orgánica, tal como trietilamina o diisopropiltilamina, en un disolvente, tal como diclorometano o dicloroetano, a temperaturas que varían entre 0 °C y ambiente.

Esquema 4



Un compuesto de la fórmula general **I** puede convertirse en un compuesto de la fórmula general **XXVI** mediante los

procedimientos descritos en el Esquema 4. Un compuesto de la fórmula general I puede convertirse en un compuesto de la fórmula general XVII por tratamiento con un agente de alquilación adecuadamente protegido, tal como 4-bromobutirato etilo y una base, tal como carbonato potásico o carbonato sódico, en un disolvente, tal como dimetilformamida, a temperaturas que varían entre 0 °C y ambiente. Un compuesto de la fórmula general XVII puede convertirse en un compuesto de la fórmula general XVIII por tratamiento con ácido de Lewis, tal como trifluoruroerato de boro y trietilsilano en un disolvente halogenado, tal como diclorometano o dicloroetano a temperaturas que varían entre 5 °C y ambiente. Un compuesto de la fórmula general XVIII puede convertirse en un compuesto de la fórmula general XIX por tratamiento con una base, tal como terc-butóxido potásico en un disolvente no polar, tal como tolueno o xileno, a temperaturas que varían entre 0 °C y ambiente. Un compuesto de la fórmula general XIX puede convertirse en un compuesto de la fórmula general XX por tratamiento con ácido acético glacial y ácido clorhídrico 6 N, en un disolvente alcohólico, tal como etanol o isopropanol, a temperaturas que varían entre ambiente y reflujo. Un compuesto de la fórmula general XX puede convertirse en un compuesto de la fórmula general XXI por tratamiento con clorhidrato de hidroxilamina en un disolvente alcohólico, tal como etanol, a temperaturas que varían entre ambiente y reflujo. Un compuesto de la fórmula general XXI puede convertirse en un compuesto de la fórmula general XXII por tratamiento con dimetilaminopiridina y cloruro de p-toluenosulfonilo, en un disolvente, tal como piridina, a temperaturas que varían entre ambiente y 65 °C. Un compuesto de la fórmula general XXII puede convertirse en un compuesto de la fórmula general XXIII por tratamiento con un agente reductor, tal como borano-sulfuro de metilo, en un disolvente, tal como tetrahidrofurano, a temperaturas que varían entre ambiente y reflujo. Un compuesto de la fórmula general XXIII puede convertirse en un compuesto de la fórmula general XXIV por tratamiento con formaldehído y ácido fórmico en un disolvente alcohólico, tal como metanol o etanol, a temperaturas que varían entre ambiente y reflujo. Un compuesto de la fórmula general XXIV puede convertirse en un compuesto de la fórmula general XXV, por tratamiento con limaduras de magnesio, en un disolvente alcohólico, tal como metanol, etanol, a temperaturas que varían entre ambiente y reflujo. Un compuesto de la fórmula general XXV puede convertirse en un compuesto de la fórmula general XVI por tratamiento con un haluro de benzoílo adecuadamente sustituido, tal como cloruro de 4-[(bifenil-2-carbonil)-amino]-benzoílo, en presencia de una base, tal como trietilamina, en un disolvente polar, tal como dimetilformamida, a temperaturas que varían entre 0 °C y ambiente.

D. Uso y Formulaciones

Los compuestos de Fórmula I son útiles en el tratamiento de afecciones tales como trastornos del oído interno, hipertensión, fallo cardíaco congestivo, insuficiencia cardíaca, hiponatremia, vasoespamo coronario, isquemia cardíaca, cirrosis hepática, vasoespamo renal, insuficiencia renal, fallo renal, nefropatía diabética, edema cerebral e isquemia, ictus, trombosis, retención de agua, agresión, trastornos obsesivos-compulsivos, dismenorrea, síndrome nefrótico, ansiedad y lesiones del sistema nervioso central. Puede investigarse la utilidad de acuerdo con los procedimientos conocidos en la técnica, tales como aquellos descritos en el presente documento como Ejemplos Biológicos 1-5 proporcionados a continuación. La presente invención, por lo tanto, proporciona un procedimiento para tratar cualquiera de las afecciones desveladas anteriormente en un sujeto que lo necesita, comprendiendo dicho procedimiento administrar un compuesto de Fórmula I en una cantidad farmacéuticamente eficaz. El compuesto puede administrarse a un paciente por cualquier vía de administración convencional incluyendo, pero sin limitación, la vía intravenosa, oral, subcutánea, intramuscular, intradérmica y parenteral.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos, tales como dos, tres o cuatro, de esta invención en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención, uno o más compuestos de Fórmula I o, por ejemplo, una sal del mismo, como uno o más principios activos, se mezcla íntimamente con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas de composición farmacéuticas convencionales. La forma del vehículo depende del tipo de administración, por ejemplo, oral, o parenteral tal como intramuscular. Para preparar las composiciones en forma de dosificación oral, puede usarse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales. De esta manera, para preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, elixires y soluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saboríferos, conservantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, comprimidos oblongos, cápsulas de gel y comprimidos, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso generalmente se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse con azúcar o llevar un recubrimiento entérico por técnicas convencionales. Para la administración parenteral, el vehículo normalmente comprenderá agua estéril, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, con fines tales como ayudar a la solubilidad o para la conservación. También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse vehículos líquidos, agentes de suspensión y similares. Las composiciones farmacéuticas en la presente memoria contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, cucharilla y similar, una cantidad del principio activo necesaria para liberar una dosis eficaz como se ha descrito anteriormente. Las composiciones farmacéuticas en la presente memoria contendrán, por unidad de dosificación unitaria, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, supositorio cucharilla de té y similar, de aproximadamente 0,1 mg a 1 g de agente o agentes activos. Los ejemplos no limitantes incluyen dosificaciones de 0,2 mg, 0,5 mg, 0,75 mg, 1 mg, 1,2 mg, 1,5 mg, 2 mg, 3 mg, 5 mg, 7 mg, 10 mg, 25 mg,

50 mg, 100 mg, 250 mg y 500 mg. Sin embargo, las dosificaciones pueden variarse dependiendo de los requisitos de los pacientes, la gravedad de la afección a tratar y el compuesto que se emplee. Puede emplearse el uso de una administración diaria o la dosificación post periódica.

5 Preferentemente, estas composiciones están en forma de dosificación unitaria tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, pulverizaciones de aerosol o líquidas medidas, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios; para administración parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para administración por inhalación o insuflación. Como alternativa, la composición puede presentarse en una forma adecuada para la administración una vez por semana o una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal de decanoato, puede adaptarse para proporcionar una
10 preparación de depósito por inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el principio activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico, por ejemplo, ingredientes convencionales para preparar comprimidos tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, sulfato dicálcico o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo agua, para formar una
15 composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se entiende que el principio activo se dispersa uniformemente a lo largo de la composición de forma que la composición pueda subdividirse fácilmente en formas de dosificación igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida después se
20 subdivide en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen de 0,1 a aproximadamente 1000 mg o más del principio activo de la presente invención. Los comprimidos o píldoras de las composiciones desveladas pueden recubrirse o componerse de otra manera para proporcionar una forma de dosificación que produce la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo, estando este último en forma de una envuelta sobre el primero. Los dos componentes pueden separarse por un capa entérica, que sirve
25 para resistir a la disgregación en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o retrase su liberación. Puede usarse una diversidad de materiales para dichas capas o recubrimientos entéricos, incluyendo dichos materiales varios ácidos poliméricos tales como materiales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

30 Las formas líquidas en las que pueden incorporarse las nuevas composiciones de la presente invención para administración por vía oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes aromatizados de forma adecuada, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes de dispersión o suspensión adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales tales como tragacanto, goma arábica, alginato, dextrano, carboximetil celulosa sódica, metilcelulosa,
35 polivinilpirrolidona o gelatina.

40 Cuando los procedimientos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a una mezcla de esteroisómeros, estos isómeros pueden separarse por técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o pueden prepararse enantiómeros individuales por síntesis enantioespecífica o enantioselectiva, o por resolución. Los compuestos, por ejemplo, pueden resolverse en sus componentes enantioméricos por técnicas convencionales, tales como la formación de pares diastereoméricos por formación de sal. Los compuestos también pueden resolverse por formación de ésteres o amidas diastereoméricas, seguido de separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. Como alternativa, los compuestos pueden resolverse usando una columna de HPLC quiral.

45 Ventajosamente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una sola dosis diaria, o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día, una vez por semana, cada dos semanas, o una vez al mes. Además, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma intranasal por uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o mediante parches cutáneos transdérmicos bien conocidos por los expertos en la materia. Para administrarse en forma de un sistema de liberación transdérmico, la administración de dosificación, por supuesto, será continua en lugar de intermitente a lo
50 largo del régimen de dosificación.

55 Por ejemplo, para administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente farmacéutico activo puede combinarse con un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable no tóxico, oral, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desea o es necesario, pueden incorporarse en la mezcla aglutinantes adecuados; lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábica, tragacanto u oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares.

60 Las formas líquidas pueden estar en agentes de suspensión o dispersión aromatizados convenientemente tales como las gomas sintéticas y naturales, por ejemplo, tragacanto, goma arábica, metilcelulosa y similares. Para la

administración parenteral, se desean suspensiones y soluciones estériles. Se emplean preparaciones isotónicas que generalmente contienen conservantes adecuados cuando se desea la administración intravenosa.

5 El compuesto de la presente invención también puede administrarse en forma de sistemas de liberación de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes, y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearil amina o fosfatidilcolinas.

10 Los compuestos de la presente invención también pueden liberarse mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan las moléculas de compuesto. Los compuestos de la presente invención también pueden acoplarse con polímeros solubles como vehículos de fármaco dirigibles. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxi-propilmetacrilamida-fenol, polihidroxi-etil-aspartamida-fenol o polietileno-óxido-polilisina sustituido con restos de palmitoilo. Además, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poliepsilon caprolactona, ácido polihidroxi-bútrico, poliolefinas, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros del bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

15 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en cualquiera de las composiciones anteriores y de acuerdo con regímenes de dosificación establecidos en la técnica cuando se requiera el tratamiento de trastornos de resistencia vascular.

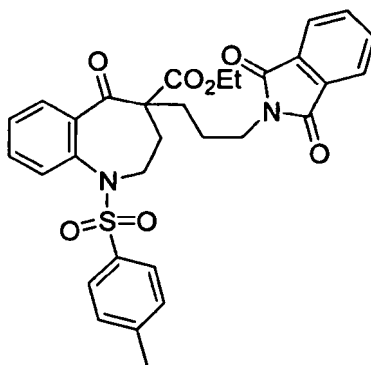
20 Las dosificaciones óptimas a administrar pueden determinarse fácilmente por los expertos en la materia, y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la fuerza de la preparación, el modo de administración y el avance del estado de enfermedad. Además, factores asociados con el paciente particular a tratar, incluyendo la edad del paciente, el peso, la dieta y el momento de administración, darán como resultado la necesidad de ajustar las dosificaciones.

Los siguientes ejemplos tienen la finalidad de ilustrar la invención.

25 E. Ejemplos

EJEMPLO 1

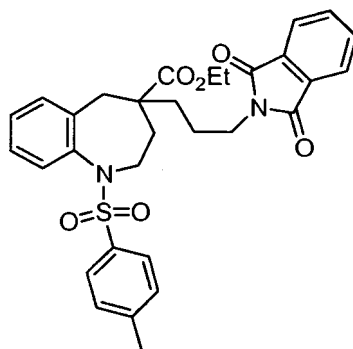
Éster etílico de 4-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propil]-5-oxo-1-(tolueno-4-sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]acepín-4-carboxílico (1)



30 A una solución de ácido 1H-1-benzacepín-4-carboxílico, 2,3,4,5-tetrahidro-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-5-oxo-, éster etílico (6,5 g, 16,8 mmol) en DMF (100 ml) a 0 °C se le añadió N-(3-bromopropil)ftalimida (5,4 g, 20 mmol) seguido de carbonato potásico (4,64 g, 33,6 mmol) y la mezcla de reacción resultante se dejó en agitación con calentamiento a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en HCl 1 N y se extrajo con éter (2 x 100 ml). Los extractos combinados de éter etílico se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. La
35 La recristalización en etanol proporcionó 4,5 g de **1** en forma de un sólido de color blanco (9,64 g teórico, rendimiento 47%). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,8 (m, 2H), 7,7(m, 2H), 7,5 (m, 2H), 7,35 (m, 4H), 7,2 (m, 2H), 4,1 (c, J = 3 Hz, 2H), 3,95-3,90 (m, 1H), 3,65 (t, J = 4 Hz, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,4 (s, 3H), 1,95-1,9 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,55-1,45 (m, 2H), 1,05 (t, J = 4 Hz, 3H). EM (ES) m/z 597 (MNa)⁺

EJEMPLO 2

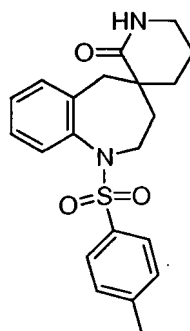
40 Éster etílico del ácido 4-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propil]-5-oxo-1-(tolueno-4-sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]acepín-4-carboxílico (2)



5 A una solución de ftalimida **1** (3,5 g, 6,1 mmol) en diclorometano (200 ml) a 0 °C se le añadió trietilsilano (2,79 g, 24 mmol) seguido de ácido trifluorometilacético (1,39 g, 12,2 mmol). Después de eso también se añadieron BF₃·Et₂O (1,28 g, 9 mmol) y MeSO₃H (0,88 g) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante una hora más con calentamiento a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre agua y se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Los extractos combinados de diclorometano se lavaron con NaHCO₃ saturado y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, proporcionando 3 g de **2** en forma de un aceite de color amarillo (3,42 g teórico, rendimiento 88%). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,9 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,15-7,0 (m, 4H), 4,05-4,95 (m, 2H), 3,6 (m, 2H), 2,6 (m, 1H), 2,4 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,3-2,2 (m, 1H), 2,7-4 (m, 5H), 1,1 (m, 3H). EM (ES) m/z561 (MH)⁺.

EJEMPLO 3

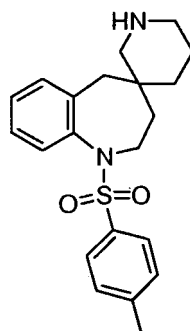
Espiro[4H-1-benzacepín-4,3'-piperidin]-2'-ona, 1,2,3,5-tetrahidro-1-(4-metilfenilsulfonil)-(3)



15 A una solución de **2** (1,5 g, 2,7 mmol) en metanol (120 ml) se le añadió hidracina (200 ml) y la mezcla de reacción resultante se dejó en agitación a 75 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. La cromatografía (SiO₂, eluyente EtOAc) proporcionó 400 mg de **3** (1,04 g teórico, rendimiento 39%). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,6 (d, J = 7 Hz, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,35-7,15 (m, 4H), 7,0 (m, 1H), 6,15 (s a, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,2 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,4 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,2 (m, 1H), 2,05 (s, 2H), 1,75-1,6 (m, 2H), 1,5-1,35 (m, 2H), 1,3-1,2 (m, 1 H). EM (ES) m/z385 (MH)⁺.

20 EJEMPLO 4

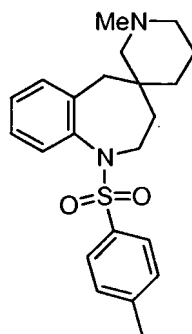
Espiro[4H-1-benzacepín-4,3'-piperidin], 1,2,3,5-tetrahidro-1-(4-metilfenilsulfonil)- (4)



5 A una solución del compuesto **3** (1,0 g, 2,6 mmol) en éter etílico (50 ml) a temperatura ambiente se le añadió LAH (198 mg, 5,2 mmol) y la mezcla de reacción resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se inactivó con carbonato potásico saturado y se extrajo con éter etílico (2 x 50 ml). Los extractos combinados de éter etílico se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío, proporcionando 800 mg de **4** en forma de un aceite (962 mg teórico, rendimiento 89%). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,65 (d, J = 7 Hz, 2H), 7,35-7,15 (m, 5H), 7,05-7,0 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,65-3,6 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 2,85-2,5 (m, 2H), 2,4 (s, 3H), 2,3 (s, 2H), 2,2 (m, 1H), 1,7 (m, 1H), 1,55-1,1 (m, 2H), 0,85 (m, 2H). EM (ES) m/z 371 (MH)⁺.

EJEMPLO 5

Espiro[4H-1-benzacepín-4,3'-piperidin],1,2,3,5-tetrahidro-1'-metil-1-(4-metilfenilsulfonil)- (**5**),



10 A una solución de **4** (110 mg, 0,30 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C se le añadió TEA (150 mg, 1,5 mmol) seguido de yoduro de metilo (0,2 ml) y la mezcla de reacción resultante se dejó en agitación con calentamiento a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos combinados de acetato de etilo se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío, proporcionando 100 mg de **5** en forma de un aceite (107 mg teórico, rendimiento 94%). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,6 (d, J = 7 Hz, 2H), 7,3-7,15 (m 5H), 7,1 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,35-2,3 (m, 2H), 2,2-2,1 (m, 2H), 2,1 (s, 3H), 1,9 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 1,7 (m, 1H), 1,45-1,35 (m, 3H), 1,1 (m, 1H), 0,95 (m, 1H). EM (ES) m/z 385 (MH)⁺.

EJEMPLO 6

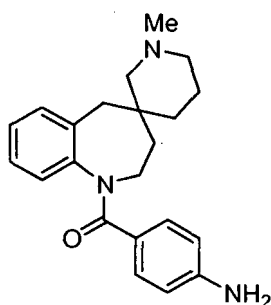
Espiro[4H-1-benzacepín-4,3'-piperidin],1,2,3,5-tetrahidro-1'-metil-(**6**),



20 A una solución de **5** (50 mg, 0,14 mmol) en metanol (15 ml) a temperatura ambiente se le añadieron limaduras de magnesio (18 mg) y la mezcla de reacción resultante se dejó en agitación a 70 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Los extractos combinados de acetato de etilo se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se secaron al vacío, proporcionando 23 mg de **6** en forma de un aceite (107 mg teórico, rendimiento 21%). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,0 (m, 2H), 6,8 (t, J = 7 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 7 Hz, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,1 (m, 2H), 2,95-2,8 (m, 1H), 2,6 (m, 1H), 2,4-2,15 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 2,1 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 1,7-1,5 (m, 3H), 1,35-1,25 (m, 1H), 1,2-1,1 (m, 1H). EM (ES) m/z 231 (MH)⁺.

EJEMPLO 7

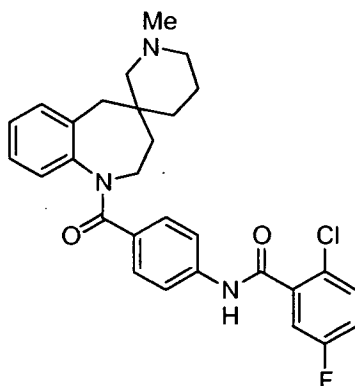
Espiro[4H-1-benzacepín-4,3'-piperidin], 1,2,3,5-tetrahidro-1'-metil-1-(4-aminobenzoil)- (**7**),



5 A una solución de **6** (150 mg, 0,65 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C se le añadió TEA (150 mg) seguido de cloruro de 4-nitrobenzoilo (180 mg, 0,98 mmol) y la mezcla de reacción resultante se dejó en agitación con calentamiento a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en NaOH 1 N y se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Los extractos combinados de diclorometano se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se secaron al vacío, proporcionando la amina en bruto. A una solución del compuesto de nitro en bruto, en metanol (25 ml) se le añadió Pd al 10%/C (15 mg) y la mezcla de reacción resultante se sometió a hidrogenación en un aparato Parr Shaker durante 4 h a 137,90 kPa (20 psi). La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando 100 mg de **7** en forma de un aceite de color amarillo (105 mg teórico, rendimiento 95%). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,85 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,0-6,9 (m, 2H), 6,6-6,5 (m, 2H), 6,3 (d, J = 7 Hz, 1H), 4,7 (m, 1H), 4,5 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 2,5 (m, 1H), 2,4 (m, 2H), 2,1 (m, 2H), 1,7 (m, 2H), 2,5 (m, 2H). EM (ES) m/z 350 (MH)⁺.

EJEMPLO 8

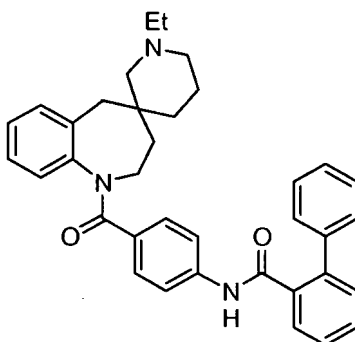
15 2-Cloro-N-[4-((2,3-dihidro-1'-metil-espiro[4H-1-benzacepín-4,3'-piperidin]-1benzamida, (5H)-il)carbonil)fenil]-5-fluoro (**8**)



20 A una solución de **7** (20 mg, 0,06 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0 °C se le añadió TEA (0,25 ml) seguido de cloruro de 2-cloro-5-fluorobenzoilo (22 mg, 0,11 mmol) y la mezcla de reacción resultante se dejó en agitación con calentamiento a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en NaOH 1 N y se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Los extractos combinados de diclorometano se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se secaron al vacío. La cromatografía (SiO₂, eluyente MeOH al 10%-EtOAc) proporcionó 15 mg de **8** en forma de un sólido de color blanco (29 mg teórico, rendimiento 52%). RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,1 (s a, 1H), 7,45-7,3 (m, 2H), 7,2-7,1 (m, 3H), 7,1-7 (m, 3H), 7,0-6,9 (m, 1H). 6,6-6,5 (m, 1H), 4,8-4,5 (m, 1H), 3,2-3,0 (m, 2H), 2,9-2,8 (m, 2H), 2,4-2,3 (m, 1H), 2,2 (s a, 3H), 2,1 (s a, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,8-1,6 (m, 2H), 1,6-1,3 (m, 2H), 1,0-0,9 (m, 1H). EM (ES) m/z 506 (M)⁺.

EJEMPLO 9

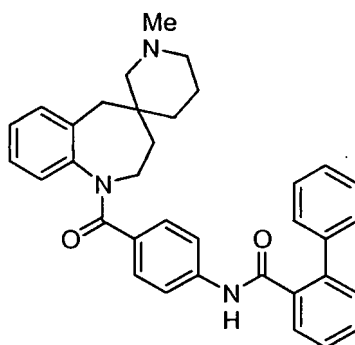
[1,1'-bifenil]-2-carboxamida, N-[4-((2,3-dihidro-1'-etil-espiro[4H-1-benzacepín-4,3'-piperidin]-1, (5H)-il)carbonil)fenil]- (**9**),



5 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto **4**, yoduro de etilo y cloruro de bifenil-2-carbonilo como se describe en los Ejemplos 5-8, RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,9 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7,55-7,45 (m, 1H), 7,4-7,3 (m, 8H), 7,2 (m, 1H), 7,1-7,0 (m, 2H), 6,9-6,85 (m, 3H), 7,5 (m, 1H), 4,75-4,5 (m, 1H), 3,2-2,9 (m, 2H), 2,85-2,75 (m, 1H), 2,65-2,45 (m, 1H), 2,4-2,3 (m, 2H); 2,25-2,1 (m, 1H), 2,1-2,0 (m, 1H), 2,85-1,4 (m, 6H), 1,05 (m, 1H), 0,9 (m, 1H). EM (ES) m/z 544 (MH^+).

EJEMPLO 10

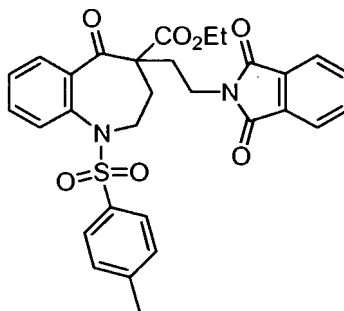
[1,1'-bifenil]-2-carboxamida, *N*-[4-[(2,3-dihidro-1'-metil-espiro{4H-1-benzazepín-4,3'-piperidin}-1, (5*H*)-il)carbonil]fenil]-**(10)**



10 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto **4**, yoduro de metilo y cloruro de bifenil-2-carbonilo como se ha descrito en los Ejemplos 5-8. RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,9 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7,55-7,45 (m, 1H), 7,45-7,25 (m, 8H), 7,15 (m, 1H), 7,1-7,0 (m, 1H), 6,95-6,85 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 5,85 (m, 1H), 4,95 (m, 1H), 3,35-3,25 (s a, 2H), 2,95-2,8 (m, 1H), 2,8-2,7 (m, 1H), 2,6-2,45 (m, 1H), 1,8-1,7 (m, 3H), 1,6 (s a, 3H), 1,5-1,35 (m, 1H). EM (ES) m/z 530 (MH^+).

15 EJEMPLO 11

Éster etílico del ácido 4-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-5-oxo-1-(tolueno-4-sulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepín-4-carboxílico **(11)**

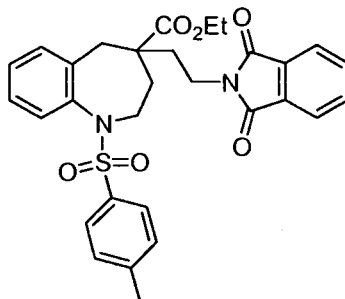


20 El compuesto del título se preparó a partir de éster etílico del ácido 5-oxo-1-(tolueno-4-sulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepín-4-carboxílico y *N*-(2-bromoetil)ftalimida como se ha descrito en el Ejemplo 1. RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,85

(m, 4H), 7,75 (m, 4H), 7,55-7,45 (m, 2H), 7,4-7,35 (m, 1H), 7,25-7,2 (m, 1H), 4,2-4,0 (m., 6H), 3,9-3,85 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 3H), 3,4 (s a, 1H), 2,4 (s, 3H), 2,4-2,35 (m, 1H), 1,35-1,15 (m, 3H). EM (ES) m/z 583 (MNa)⁺.

EJEMPLO 12

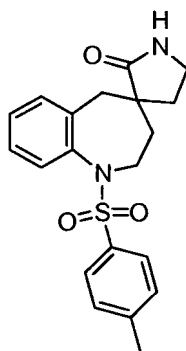
5 Éster etílico del ácido 4-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-1-(tolueno-4-sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-4-carboxílico (**12**)



10 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto **11** como se ha descrito en el Ejemplo 2. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,9-7,85 (m, 2H), 7,85-7,8 (m, 2H), 7,75-7,65 (m, 3H), 7,6 (m, 1H), 7,3-7,2 (m, 2H), 7,15-7,0 (m, 2H), 4,1 (t, J = 7 Hz, 2H), 4,0-3,85 (m, 1H), 3,6 (t, J = 7 Hz, 2H), 2,65-2,5 (m, 2H), 2,4(s, 2H), 2,35-2,2 (m, 1 H), 2,0-1,9 (m, 1H), 1,85-1,65 (m, 2H), 1,15 (m, J = 7 Hz, 2H). EM (ES) m/z 569 (MNa)⁺.

EJEMPLO 13

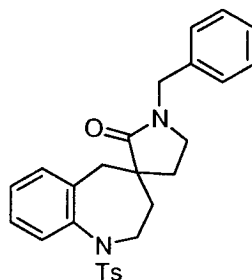
Espiro[4H-1-benzazepín-4,3'-pirrolidin]-2'-ona, 1,2,3,5-tetrahidro-1-(4-metilfenilsulfonyl)-(**12**),



15 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto **12** como se ha descrito en el Ejemplo 3. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,6 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,25-7,2 (m, 3H), 7,15-7,1 (m, 1H), 4,4-4,3 (m, 1H), 3,3-3,15 (m, 3H), 2,65 (m, 2H), 2,4 (s, 3H), 2,3-2,15 (m, 4H), 1,75-1,6 (m, 2H), 1,6-1,5 (m, 1H). EM (ES) m/z 371 (MH)⁺.

EJEMPLO 14

Espiro[4H-1-benzazepín-4,3'-pirrolidin]-2'-ona, 1,2,3,5-tetrahidro-1'-bencil-1-(4-metilfenilsulfonyl)- (**14**)

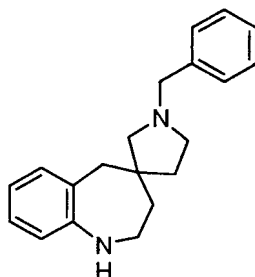


20 A una solución de amida protegida **13** (1,8 g, 4,9 mmol) en DMF a temperatura ambiente se le añadió hidruro sódico (175 mg, 7,3 mmol), seguido de bromuro de bencilo (1,25 g, 7,3 mmol) y la mezcla de reacción resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de

etilo (3 x 100 ml). Los extractos combinados de acetato de etilo se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. La cromatografía (SiO₂, eluyente EtOAc) proporcionó 1,9 g de **14** en forma de un aceite de color pardo (2,25 g teórico, rendimiento 84%). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,6 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,4 (m, 1H), 7,35-7,25 (m, 5H), 7,2-7,1 (m, 4H), 7,0 (d, J = 7 Hz, 1H), 4,45-4,3 (m, 3H), 3,25-3,15 (m, 1H), 3,15-3,0 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,4 (s, 3H), 2,3-2,15 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 1H), 1,55-1,4 (m, 2H). EM (ES) m/z 461 (MH)⁺.

EJEMPLO 15

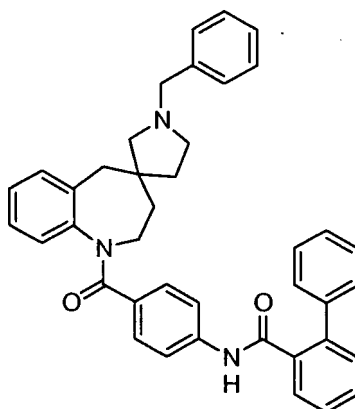
Espiro[4*H*-1-benzazepín-4,3'-pirrolidin], 1,2,3,5-tetrahidro-1'-bencil- (**15**)



A una solución de amida protegida **14** (250 mg, 0,56 mmol) en éter dietílico a 0 °C se le añadió hidruro de litio y aluminio (85 mg, 2,24 mmol) y la mezcla de reacción resultante se dejó en agitación con calentamiento a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo, se saturó con carbonato potásico y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos combinados de acetato de etilo se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío, proporcionando 200 mg de **15** en forma de un sólido de color blanco (242 mg teórico, 82%). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,35-7,25 (m, 4H), 7,2-7,15 (m, 1H), 7,1-7,05 (m, 1H), 7,05-6,95 (m, 1H), 6,85-6,75 (m, 1H), 6,7-6,6 (m, 1H), 3,6 (d, J = 6 Hz, 2H), 3,05-2,95 (m, 2H), 2,85-2,75 (m, 2H), 2,75-2,65 (m, 1H), 2,6-2,5 (m, 1H), 2,45-2,4 (m, 1H), 2,3-2,3 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,7-1,6 (m, 1H), 1,6-1,45 (m, 1H). EM (ES) m/z 293 (MH)⁺.

EJEMPLO 16

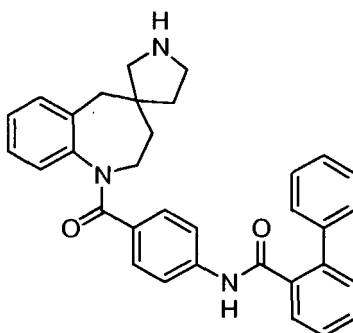
[1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, *N*-[4-[(2,3-dihidro-1'-bencil-espiro{4*H*-1-benzazepín-4,3'-pirrolidin}-1(5*H*)-il)carbonil]fenil]- (**16**)



A una solución de amina **15** (180 g, 62 mmol) en diclorometano a temperatura ambiente se le añadió trietilamina (250 mg, 2,48 mmol) seguido de cloruro de 4-[(bifenil-2-carbonil)-amino]-benzoilo (310 mg, 0,93 mmol) y la mezcla de reacción resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. La cromatografía (SiO₂, eluyente EtOAc al 50%-Hexanos) proporcionó 120 mg de **16** en forma de un sólido de color amarillo (366 g teórico, rendimiento 33%). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,6 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,4 (m, 1H), 7,35-7,25 (m, 5H), 7,2-7,1 (m, 4H), 7,0 (d, J = 7 Hz, 1H), 4,45-4,3 (m, 3H), 3,25-3,15 (m, 1H), 3,15-3,0 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,4 (s, 3H), 2,3-2,15 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 1H), 1,55-1,4 (m, 2H). EM (ES) m/z 461 (MH)⁺.

EJEMPLO 17

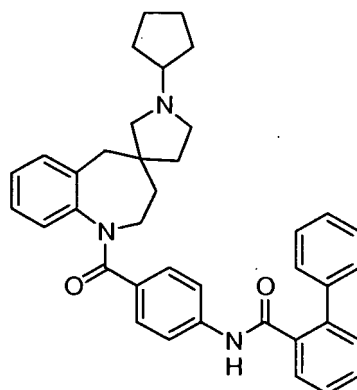
[1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, *N*-[4-[(2,3-dihidro-espiro{4*H*-1-benzazepín-4,3'-pirrolidin}-1(5*H*)-il)carbonil]fenil]- (**17**)



5 A una solución de **16** (45 mg, 0,1 mmol) en metanol (20 ml) a temperatura ambiente se le añadió HCl concentrado (0,25 ml), seguido de paladio al 25% sobre carbono (5 mg) y la mezcla de reacción resultante se sometió a hidrogenación de Parr Shaker a 96,53 kPa (14 psi) a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se recogió en diclorometano, se lavó con bicarbonato sódico saturado, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, proporcionando 40 mg de **17** en forma de un sólido de color castaño (50 mg, rendimiento 80%). RMN ¹H (CDCl₃) δ 87,95 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,55-7,4 (m, 2H), 7,4-7,3 (m, 5H), 7,25-7,2 (m, 1H), 7,15-7,0 (m, 3H), 6,95-6,8 (m, 2H), 6,6-6,5 (m, 1H), 4,9-4,7 (m, 1H), 3,25-3,0 (m, 2H), 3,0-2,8 (m, 2H), 2,75-2,5 (m, 1H), 2,5-2,1 (m, 1H), 2,1-1,95 (m, 1H), 1,95-1,5 (m, 2H). EM (ES) m/z 502 (MH)⁺.

EJEMPLO 18

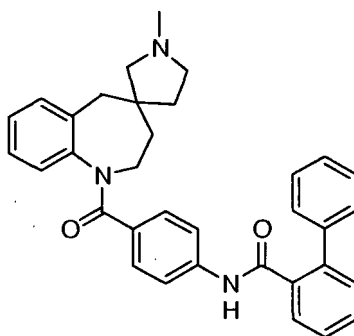
[1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, N-[4-[(2,3-dihidro-1'-ciclopil-espiro{4H-1μ-benzazepín-4,3'-pirrolidin)-1(5H)-il)carbonil]fenil]- (**18**)



15 A una solución de **17** (35 mg, 0,07 mmol) en diclorometano (15 ml) a temperatura ambiente, se le añadió trietilamina (28 mg, 0,28 mmol) y bromo ciclopentano (21 mg, 0,14 mmol), y la mezcla de reacción resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en NaOH 1 N y se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Los extractos combinados de diclorometano se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. La cromatografía (SiO₂, eluyente MeOH al 5%-EtOAc) proporcionó **18** en forma de un sólido de color blanco (39 mg teórico, rendimiento 66%). RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,85 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,4-7,25 (m, 5H), 7,15-7,05 (m, 2H), 7,0-6,95 (m, 2H), 6,9-6,8 (m, 4H), 6,6-6,5 (M, 1H), 5,0-4,5 (m, 1H), 3,7-3,6 (m, 1H), 3,55-3,45 (m, 1H), 3,3-3,0 (m, 3H), 2,7-2,35 (m, 3H), 2,0-1,9 (m, 1H), 1,85-1,6 (m, 5H), 1,55-1,4 (m, 3H), 0,95-0,8 (m, 1H). EM (ES) m/z 570 (MH)⁺.

EJEMPLO 19

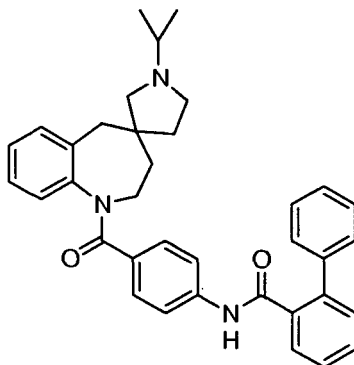
25 [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, N-[4-[(2,3-dihidro-1'-metil-espiro{4H-1-benzazepín-4,3'-pirrolidin)-1(5H)-il)carbonil]fenil]- (**19**)



5 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto **17** y yoduro de metilo como se describe en el Ejemplo 18. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,9 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,55-7,2 (m, 9H), 7,1-7,05 (m, 1H), 7,05-7,0 (m, 2H), 6,95 (m, 6,8 (m, 3H), 6,6-6,5 (m, 1H), 4,95-4,7 (m, 1H), 3,2-3,1 (m, 1H), 3,0-2,8 (m, 3H), 2,65-2,5 (m, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,95-1,75 (m, 2H), 1,45-1,3 (m, 1H). EM (ES) m/z 516 (MH)⁺.

EJEMPLO 20

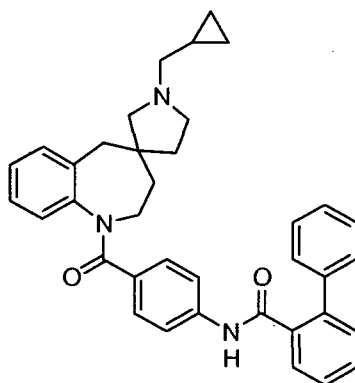
[1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, N-[4-[(2,3-dihidro-1'-isopropil-espiro{4H-1-benzazepín-4,3'-pirrolidin}-1(5H)-il)carbonil]fenil]-(**20**)



10 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto **17** y yoduro de isopropilo como se ha descrito en el Ejemplo 18. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,85 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,6-7,5 (m, 2H), 7,4-7,3 (m, 5H), 7,15-7,05 (m, 1H), 7,05-6,95 (m, 2H), 6,9-6,8 (m, 2H), 6,65-6,55 (m, 1H), 5,04,75 (m, 1H), 3,75-3,6 (m, 1H), 3,6-3,45 (m, 1H), 3,3-3,1 (m, 2H), 2,7-2,55 (m, 1H), 1,8-1,6 (m, 3H), 0,95-0,8 (m, 1H). EM (ES) m/z544 (MH)⁺.

EJEMPLO 21

15 [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, N-[4-[(2,3-dihidro-1'-ciclopropilmetil-espiro{4H-1-benzazepín-4,3'-pirrolidin}-1(5H)-il)carbonil]fenil]- (**21**)

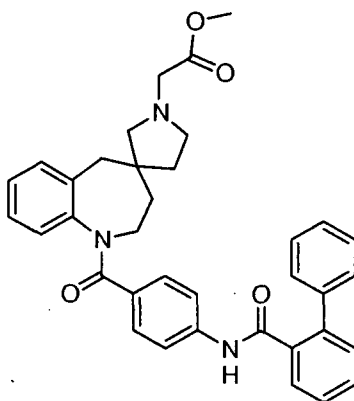


El compuesto del título se preparó a partir del compuesto **17** y bromuro de ciclopropilmetilo como se describe en el Ejemplo 18. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,85(d, J = 7 Hz, 1H), 7,6-7,5 (m, 2H), 7,35-7,25 (m, 5H), 7,25-7,15 (m, 1H), 7,1-7,0

(m, 2H), 6,95-6,85 (m, 3H), 6,55 (d, J = 7 Hz, 1H), 4,85-4,6 (m, 1H), 3,2-3,1 (m, 1H), 2,95-1,6 (m, 3H), 2,55-2,15 (m, 2H), 1,85-1,55 (m, 3H), 0,5-0,4 (m, 2H), 0,15-0,05 (m, 2H). EM (ES) m/z 556 (MH)⁺.

EJEMPLO 22

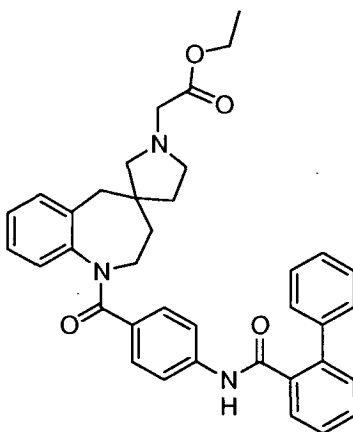
- 5 [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, *N*-[4-[(2,3-dihidro-1'-ácido acético-espiro{4*H*-1-benzazepín-4,3'-pirrolidin}-1(5*H*)-il)carbonil]fenil]-, éster metílico (**22**)



- 10 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto **17** y bromoacetato de metilo como se ha descrito en el Ejemplo 18. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,85(d, J = 7 Hz, 1H), 7,55-7,4 (m, 2H), 7,4-7,3 (m, 5H), 7,25-7,2 (m, 1H), 7,1-7,05 (m, 1H), 7,05-6,95 (m, 2H), 6,95-6,85 (m, 4H), 6,55-6,45 (m, 1H), 4,85-4,65 (m, 1H), 3,75 (m, 3H), 3,4-3,25 (m, 2H), 3,2-3,2 (m, 1H), 3,0-2,7 (m, 4H), 2,55-2,45 (m, 1H), 1,9-1,75 (m, 1H), 1,75-1,6 (m, 2H). EM (ES) m/z 574 (MH)⁺.

EJEMPLO 23

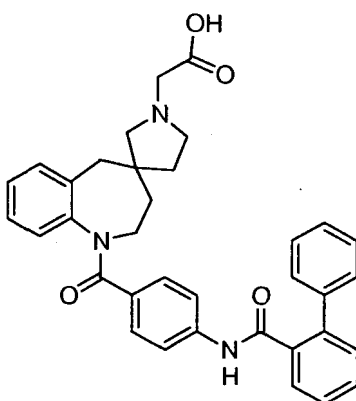
- [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, *N*-[4-[(2,3-dihidro-1'-acético acid-espiro{4*H*-1-benzazepín-4,3'-pirrolidin}-1(5*H*)-il)carbonil]fenil]-, éster etílico (**23**)



- 15 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto **17** y bromoacetato de etilo como se ha descrito en el Ejemplo 18. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,85 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,55-7,4 (m, 2H), 7,4-7,3 (m, 5H), 7,25-7,2 (m, 1H), 7,1-7,05 (m, 1H), 7,05-6,95 (m, 2H), 6,95-6,85 (m, 4H), 6,55-6,45 (m, 1H), 4,85-4,65 (m, 1H), 3,4-3,25 (m, 2H), 3,2-3,2 (m, 1H), 3,0-2,7 (m, 4H), 2,55-2,45 (m, 1H), 1,9-1,75 (m, 1H), 1,75-1,6 (m, 2H), 1,3-1,2 (m, 3H). EM (ES) m/z 588 (MH)⁺.

EJEMPLO 24

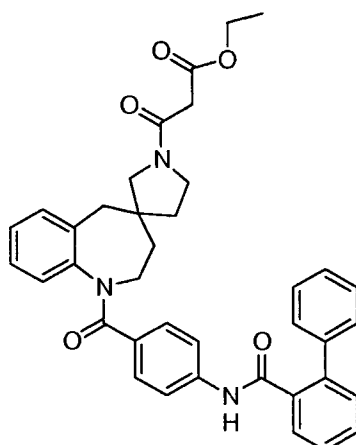
- 20 [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, *N*-[4-[(2,3-dihidro-1'-ácido acético-espiro{4*H*-1-benzazepín-4,3'-pirrolidin}-1(5*H*)-il)carbonil]fenil]- (**24**)



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto **23** mediante hidrólisis básica mediante hidrólisis básica con NaOH 1 N. EM (ES) m/z 560 (MH)⁺.

EJEMPLO 25

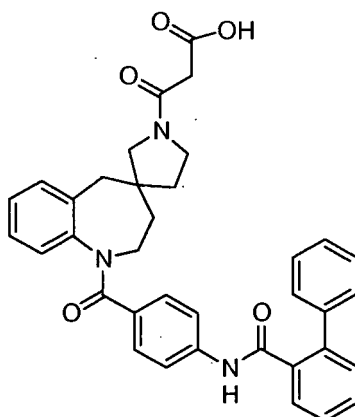
- 5 [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, *N*-[4-[(2,3-dihidro-1'-ácido pirúvico-espiro{4*H*-1-benzazepín-4,3'-pirrolidin}-1(5*H*)-il)carbonil]fenil]-, éster etílico (**25**)



- 10 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto **17** y bromopiruvato de etilo como se ha descrito en el Ejemplo 18. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,85 (d, J = 7z, 1H), 7,55-7,4 (m, 2H), 7,4-7,3 (m, 5H), 7,15-7,05 (m, 3H), 7,05-6,85 (m, 5H), 6,65 (m, J = 7 Hz, 1H), 4,85-4,65 (m, 1H), 4,2 (c, J = 7 Hz, 2H), 3,7-3,5 (m, 2H), 3,45-3,3 (m, 2H), 3,25-3,1 (m, 2H), 2,95-2,75 (m, 1H), 2,75-2,6 (m, 1H), 1,8-1,6 (m, 2H), 1,3 (t, J = 7 Hz, 3H). EM (ES) m/z 616 (MH)⁺.

EJEMPLO 26

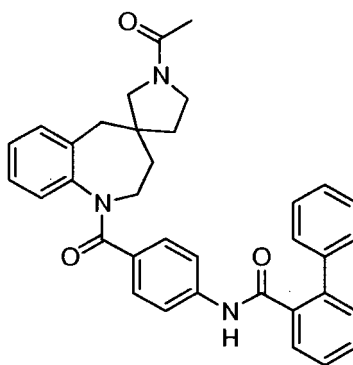
- [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, *N*-[4-[(2,3-dihidro-1'-ácido pirúvico-espiro{4*H*-1-benzazepín-4,3'-pirrolidin}-1(5*H*)-il)carbonil]fenil]- (**26**)



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto **26** mediante hidrólisis básica con NaOH 1 N. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,85 (d, J = 7z, 1H), 7,55-7,4 (m, 2H), 7,4-7,3 (m, 5H), 7,15-7,05 (m, 3H), 7,05-6,85 (m, 5H), 6,65 (m, J = 7 Hz, 1 H), 4,85-4,65 (m, 1H), 3,7-3,5 (m, 2H), 3,45-3,3 (m, 2H), 3,25-3,1 (m, 2H), 2,95-2,75 (m, 1H), 2,75-2,6 (m, 1H), 1,8-1,6 (m, 2H). EM (ES) m/z 588 (MH)⁺.

5 EJEMPLO 27

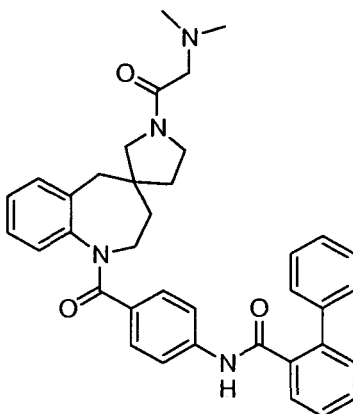
[1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, N-[4-[(2,3-dihidro-1'-acetil-espiro{4H-1-benzazepín-4,3'-pirrolidin}-1(5H)-il)carbonil]fenil]- (27)



10 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto **17** y cloruro de acetilo como se ha descrito en el Ejemplo 18. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,85 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,55-7,4 (m, 2H), 7,4-7,3 (m, 5H), 7,15-7,0 (m; 3H), 6,95-6,85 (m, 5H), 6,65-6,55 (d, J = 7 Hz, 1H), 4,85-4,65 (m, 1H), 3,7-3,5(m, 2H), 3,25-3,1 (m. 1H), 2,95-2,75 (m, 1H), 2,65-2,55 (t, J = 7 Hz, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,8-1,6 (m, 1H), 1,25 (t, J = 7 Hz, 2H). EM (ES) m/z 544 (MH)⁺.

EJEMPLO 28

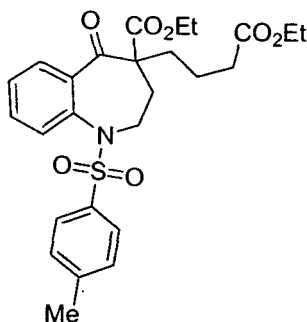
15 [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, N-[4-[(2,3-dihidro-1'-(N,N-dimetilamino)etanona-espiro{4H-1-benzazepín-4,3'-pirrolidin}-1(5H)-il)carbonil]fenil]- (28)



20 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto **17** y N,N-dimetilglicina como se ha descrito en el Ejemplo 18. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,85 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,55-7,4 (m, 2H), 7,4-7,3 (m, 5H), 7,2-7,0 (m, 4H), 7,0-6,85 (m, 4H), 6,65-6,55 (d, J = 7 Hz, 1H), 4,85-4,65 (m, 1H), 3,7-3,5 (m, 2H), 3,4-3,25 (m, 1H), 3,2-3,0 (m, 2H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,7-2,5 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 1,75-1,6 (m, 1H), 1,8-1,6 (m, 1H), 1,4 (t, J = 7 Hz, 2H). EM (ES) m/z 587 (MH)⁺.

EJEMPLO 29

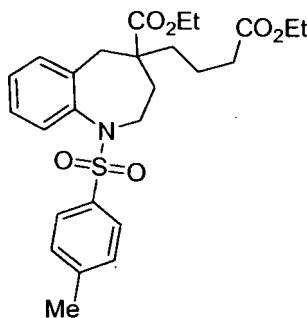
Éster etílico del ácido 4-(3-etoxicarbonil-propil)-5-oxo-1-(4-metilfenilsulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-4-carboxílico (29)



5 A una solución de 4,67 g (12,1 mmol) de **1** en DMF (24 ml) se le añadió K_2CO_3 (25,0 g, 18,1 mmol). La suspensión resultante se trató con 4-bromobutirato de etilo (1,90 ml, 13,3 mmol) mientras se agitaba mecánicamente en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se interrumpió mediante la adición de HCl acuoso 1 N (30 ml). Las fases resultantes se separaron y la fase orgánica se extrajo secuencialmente con $NaHCO_3$ acuoso saturado, agua y salmuera. El extracto orgánico se secó secuencialmente sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (3:7) para proporcionar (4,76 g, 79%) del compuesto **51** en forma de un aceite.

10 EJEMPLO 30

Éster etílico del ácido 4-(3-etoxicarbonil-propil)-1-(4-metilfenilsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-4-carboxílico (**30**)

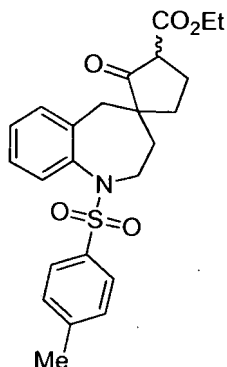


15 El compuesto **29** (4,76 g, 9,48 mmol) se disolvió en 45 ml de 1,2-dicloroetano seco, se enfrió a 5 °C y se trató con ácido trifluoroacético (1,3 ml), $BF_3 \cdot Et_2O$ (1,4 ml), ácido metanosulfónico anhidro (3,2 ml) y trietilsilano (5,7 ml). La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se enfrió a 5 °C y se interrumpió cuidadosamente con $NaHCO_3$ acuoso saturado (100 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (100 ml) y el acetato de etilo se extrajo con $NaHCO_3$ acuoso saturado, agua y salmuera (2 x), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío dando un aceite. Este aceite se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (17:3) para dar 2,43 g (53%) del compuesto **30** en forma de un aceite incoloro.

20

EJEMPLO 31

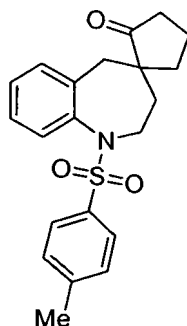
Ácido espiro[4H-1-benzazepín-4,1'-ciclopentanol-3'-carboxílico, 1,2,3,5-tetrahidro-1-[(4-metilfenil)sulfonyl]-2'-oxo-, éster etílico (**31**)



- 5 El compuesto **30** (2,43 g, 4,98 mmol) se disolvió en tolueno (25 ml) y se trató con *tert*-butóxido potásico (0,843 g, 7,52 mmol) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso 0,5 N (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). El extracto de acetato de etilo se lavó dos veces con agua, NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (4:1) para dar 1,71 g (78%) de **31** en forma de un sólido.

EJEMPLO 32

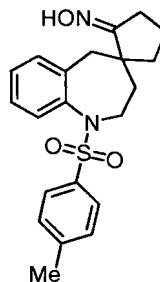
Espiro[4H-1-benzazepín-4,1'-ciclopentan]-2'-ona, 1,2,3,5-tetrahidro-1-[(4-metilfenil)sulfonil]- (**32**)



- 10 El compuesto **31** (6,70 g, 15,2 mmol) se combinó con etanol (23 ml), ácido acético (23 ml) y HCl acuoso 6 N (23 ml) y se calentó a reflujo mientras se agitó durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío, dando 5,36 g (95%) del compuesto **32**.

EJEMPLO 33

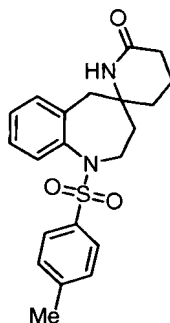
- 15 Espiro[4H-1-benzazepín-4,1'-ciclopentan]-2'-ona, 1,2,3,5-tetrahidro-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-, oxima (**33**)



- 20 El compuesto **32** (0,50 g, 1,35 mmol) se combinó con etanol (21 ml), piridina (4 ml) y clorhidrato de hidroxilamina (376 mg, 5,4 mmol) y se calentó a reflujo mientras se agitaba durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo se recogió en diclorometano. La fase orgánica se extrajo con agua, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró al vacío formando 515 mg (99%) del compuesto **3** en forma de una película transparente.

EJEMPLO 34

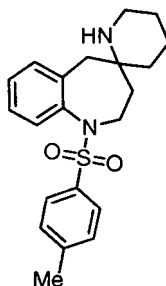
Espiro[4H-1-benzazepín-4,2'-piperidin]-6'-ona, 1,2,3,5-tetrahidro-1-[(4-metilfenil)sulfonil]- (**34**)



- 5 El compuesto **33** (515 mg, 1,34 mmol) se combinó con piridina (10 ml), 4-dimetilaminopiridina (10 mg, 0,08 mmol), cloruro de p-toluenosulfonilo (639 mg, 3,35 mmol) y se calentó a 65 °C mientras se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío. El residuo se recogió en diclorometano y la fase orgánica se extrajo secuencialmente dos veces con HCl acuoso 2 N, NaHCO₃ acuoso saturado, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol al 0-10% en diclorometano durante 60 minutos para dar 361 mg (70%) del compuesto **34** en forma de una película transparente.
- 10

EJEMPLO 35

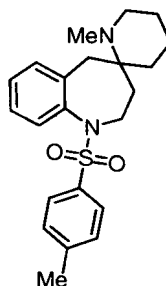
Espiro[4H-1-benzazepín-4,2'-piperidina], 1,2,3,5-tetrahidro-1-[(4-metilfenil)sulfonil]- (**35**)



- 15 Una solución del compuesto **35** (361 mg, 0,94 mmol) en tetrahidrofurano (7 ml) se trató con complejo de sulfuro de borano-metilo 2,0 M en tetrahidrofurano (1 ml, 2,0 mmol) y se calentó a reflujo en una atmósfera de argón durante 1 hora. El material de la reacción se interrumpió con agua y la fase orgánica se extrajo con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol al 5-10% en diclorometano durante 60 minutos dando 202 mg (58%) del compuesto **35** en forma de de un sólido blanco espumoso.

EJEMPLO 36

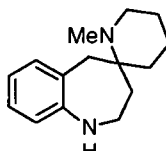
Espiro[4H-1-benzazepín-4,2'-piperidina], 1,2,3,5-tetrahidro-1'-metil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]- (**36**)



5 El compuesto **35** (194 mg, 0,52 mmol) se combinó con una solución acuosa al 37% de formaldehído (2,5 ml), ácido fórmico (0,125 ml), metanol (2,5 ml) y se calentó a 65 °C mientras se agitaba durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (10 ml) y se interrumpió con hidróxido sódico acuoso 0,1 N (10 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se concentró al vacío, proporcionando 221 mg (cuant.) del compuesto **36** en forma de un jarabe incoloro.

EJEMPLO 37

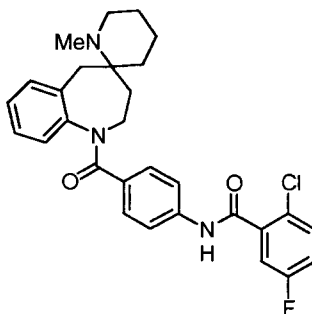
Espiro[4H-1-benzazepín-4,2'-piperidina], 1,2,3,5-tetrahidro-1'-metil- (**37**)



10 El compuesto **36** (191 mg, 0,50 mmol) se disolvió en metanol anhidro (25 ml), se combinó con limaduras de magnesio (0,241 g, 9,90 mmol) y se calentó a reflujo mientras se agitaba magnéticamente en una atmósfera de argón durante 18 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un agente de agente de filtro y se concentró al vacío. El residuo se trituró 3 veces con acetato de etilo y los triturados combinados de acetato de etilo se filtraron a través de agente de agente de filtro. El filtrado se extrajo dos veces con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío dando 0,095 g (82%) de **37**.

15 EJEMPLO 38

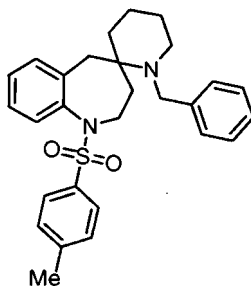
Benzamida, 2-cloro-N-[4-[(2,3-dihidro-espiro[4H-1-benzazepín-4,2'-piperidin]-1 (5H)-il)carbonil]fenil]-5-fluoro- (**38**)



20 Una suspensión del compuesto de ácido 4-(2-cloro-5-fluoro-benzoilamino)benzoico (126 mg, 0,43 mmol) en diclorometano (1 ml) se trató con cloruro de tionilo (1 ml) y se calentó a reflujo en una atmósfera de argón durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se disolvió en 50 ml de diclorometano. La solución resultante de cloruro ácido se añadió gota a gota a 5 °C a una solución del compuesto **37** (0,095 g, 0,41 mmol), trietilamina (1 ml) y N, N-dimetilformamida (0,05 ml) en diclorometano (5 ml) mientras se agitaba en una atmósfera de argón. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se extrajo con NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía de fase inversa en una columna Kromasil C₁₈, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 10-90% en agua (ácido trifluoroacético al 0,2%) durante 30 minutos para proporcionar 53,6 mg (19%) del compuesto **38** en forma de un polvo de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,46-1,92 (solapamiento m, 7H), 2,31-2,41 (m, 1H), 2,77-3,29 (solapamiento m, 5H), 3,32-3,92 (solapamiento m, 3H), 5,08 (m ancho, 1H), 6,77 (m, 1H), 7,1-7,53 (solapamiento m, 10H); EM (ES) m/z 506 (MH)⁺.

EJEMPLO 39

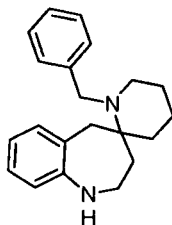
30 Espiro[4H-1-benzazepín-4,2'-piperidina], 1,2,3,5-tetrahidro-1'-[(4-metilfenil)sulfonyl]-1'-(fenilmetil)- (**39**)



5 El compuesto **35** (0,203 g, 0,530 mmol) se combinó con bromuro de bencilo (94 mg, 0,55 mmol), carbonato potásico (146 mg, 1,06 mmol), *N,N*-dimetilformamida (5 ml) y se calentó a 70 °C mientras se agitaba durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se extrajo con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol al 0-25% en diclorometano durante 60 minutos para proporcionar 134 mg (55%) del compuesto **39** en forma de un aceite incoloro.

EJEMPLO 40

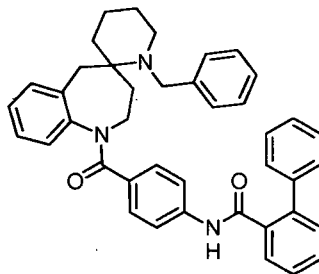
Espiro[4H-1-benzazepin-4,2'-piperidina], 1,2,3,5-tetrahydro-1'-(fenilmetil)- (**40**)



10 El compuesto **39** (134 mg, 0,29 mmol) se disolvió en metanol anhidro (10 ml), se combinó con limaduras de magnesio (0,141 g, 5,80 mmol) y se calentó a reflujo mientras se agitaba magnéticamente en una atmósfera de argón durante 15 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un agente de agente de filtro y se concentró al vacío. El residuo se trituró 3 veces con acetato de etilo y las trituraciones combinadas de acetato de etilo se filtraron a través de un agente de agente de filtro. El filtrado se extrajo con dos veces con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío, dando 0,033 g (37%) de **40** en forma de un aceite transparente.

EJEMPLO 41

20 [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, *N*-[4-[(2,3-dihidro-1'-(fenilmetil)espiro[4H-1-benzazepin-4,2'-piperidin]-1(5H)-il)carbonil]fenil]- (**41**)

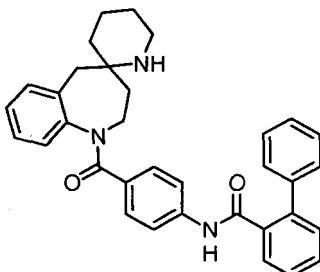


25 A una suspensión de 0,033 g (0,12 mmol) de ácido 4-([(1,1'-bifenil]-2-icarbonil)amino]benzoico en diclorometano (5 ml) se le añadieron *N,N*-dimetilformamida (0,02 ml) y cloruro de tionilo (1 ml) mientras se agitaba a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. Después de 18 horas, la solución resultante se concentró al vacío, se disolvió en tolueno seco, se concentró al vacío y se disolvió en 2 ml de diclorometano. La solución resultante de cloruro ácido se añadió gota a gota a una solución del compuesto **40** (0,033 g, 0,11 mmol), trietilamina (1 ml) y 0,02 ml de *N,N*-dimetilformamida en 5 ml de diclorometano mientras se agitaba a temperatura ambiente. Después de 72 horas, la mezcla de reacción se inactivó con NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se extrajo con NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El

residuo se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (1:1) para suministrar **41**.

EJEMPLO 42

[1,1'-bifenil]-2-carboxamida, N-[4-[(2,3-dihidroespiro[4H-1-benzazepín-4,2'-piperidin]-1(5H)-il)carbonil]fenil]- (**42**)



5

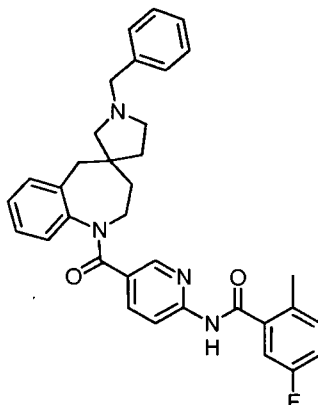
El compuesto **41** se disolvió en metanol anhidro (5 ml), se combinó con paladio sobre carbono (4 mg) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno de 379,21 kPa (55 psi) durante 7 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un agente de filtro, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía de fase inversa en una columna Kromasil C₁₈, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 30-90% en agua (ácido trifluoroacético al 0,2%) durante 30 minutos para proporcionar 26,9 mg (32%) del compuesto **42** en forma de un polvo de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,31-2,19 (solapamiento m, 10H), 3,12-4,40 (solapamiento m, 4H), 6,77-7,60 (solapamiento m, 17H); EM (ES) m/z 516 (MH)⁺.

10

EJEMPLO 43

Benzamida, 2-metil-N-[4-[(2,3-dihidro-1'-bencil-espiro[4H-1-benzazepín-4,3-pirrolidin]-1(5H)-il)carbonil]piridil]-5-fluoro (**43**)

15

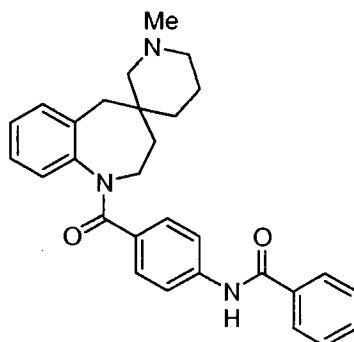


20

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto **15** y cloruro de 6-(5-fluoro-2-metil-benzoilamino)-nicotinoílo (Bioorg. Med. Chem. Lett., 1999, 9, 1737-1740) como se ha descrito en el Ejemplo 41, RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,35 (s a, 1H), 8,1 (m, 1 H), 8,05 (s a, 1H), 7,55-7,45 (m, 1H), 7,35-6,95 (m, 10H), 4,85-4,6 (m, 1H), 3,7-3,55 (m, 2H), 3,15-3,1 (m, 1H), 2,8-2,75 (m, 3H), 2,65-2,6 (m, 1), 2,4 (m, 3H), 1,85-1,8 (m, 2H), 1,4-1,25 (m, 2H). EM (ES) m/z 549 (MH)⁺.

EJEMPLO 44

Benzamida, N-[4-[(2,3-dihidro-1'-metil-espiro[4H-1-benzazepín-4,3-piperidin]-1(5H)-il)carbonil]fenil] (**44**)



5 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto 7 y cloruro de benzoilo. RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,95 (s a, 1H), 7,85 (d, J = 7 Hz, 2H), 7,5-7,4 (m, 4H), 7,2-7,1 (m, 3H), 7,1-7,0 (m, 1H), 6,95-6,9 (m, 1H), 6,6-6,5 (m, 1H), 5,8-5,5 (m a, 1H), 3,2-3,0 (m, 2H), 2,9-2,8 (m, 2H), 2,75-2,65 (m, 1H), 2,4-2,2 (m, 4H), 2,1 (s a, 1H), 1,9-1,8 (m, 2H), 1,75-1,6 (m, 2H), 1,4-1,2 (m, 2H), 0,95 (m, 1H). EM (ES) m/z486 (MH) $^+$.

Ejemplo Biológico 1

(A) Ensayo de unión *in vitro*

10 El tampón de ensayo es Tris-Cl 50 mM, MgCl_2 5 mM, BSA al 0,1% (pH 7,5) que contiene 5 $\mu\text{g/ml}$ de aprotinina, leupeptina, pepstatina, 50 $\mu\text{g/ml}$ de bacitracina y Pefabloc (fluoruro de 4-(2-aminoetil)-bencenosulfonilo, clorhidrato fabricado por Roche Diagnostics Corporation, Indianapolis, IN y distribuido por Boehringer Mannheim) 1 mM. La vasopresina H3 es ^3H -arginina-8-vasopresina (NEN Life Sciences, Boston, MA; 68,5 Ci/mmol, la concentración final en el ensayo es 0,65-0,75 nM). En pocillos de placas de polipropileno de fondo redondo de 96 pocillos se añade tampón, compuesto de ensayo, membrana (que contiene receptor V1a o V2 humano) y vasopresina H3. Las placas de reacción se dejan en reposo a temperatura ambiente durante una hora. Las muestras se filtran a través de placas Unifilter GF/C (PerkinElmer Life Sciences, Boston, MA) prehumedecidas en polietilimina 0,3. Las placas se lavan 5 veces con solución salina fisiológica fría que contiene Tween 20 al 0,05%. Después del secado, se cierra herméticamente el fondo de las placas de filtro y se añaden 0,025 ml de Microscint-20 (Packard Instrument Co, Meriden, CT) a cada filtro. La parte superior de la placa se cierra herméticamente y la placa se cuenta. La unión no específica se determina por la adición de arginina-8-vasopresina 1,25 μM a esos pocillos. El % de inhibición se calcula como se indica a continuación:

$$\% \text{ de inhibición} = 100 - 100 \times \frac{\text{respuesta máxima después del fármaco}}{\text{respuesta máxima antes del fármaco}}$$

(B) Actividad funcional del receptor de vasopresina V1a

25 El receptor V1a es un receptor acoplado a proteína G, que tras la activación desencadena un aumento en la movilización de calcio intracelular. Para evaluar compuestos con respecto a su actividad del receptor V1a funcional, se transfectaron células HEK-293 con el receptor V1a humano (células V1a-HEK). Las células HEK-293 se cultivaron en DMEM (medio de Eagle modificado por Dulbecco) suplementado con FBS al 10% y glutamina. Las células HEK se pasaron cada dos semanas por tripsinización y se sembraron en placas de 96 pocillos a 33.000 células por pocillo. Las células HEK-293 se transfectaron con ADN del receptor V1a humano usando reactivo de DMRIE-C de Life Technologies (Carlsbad, CA). Se generaron líneas estables seleccionando las células cultivadas en medio de cultivo que contenía geneticina. Después del cultivo en placas de 96 pocillos negras Packard Clear-View durante 4-6 días, las células V1a-HEK se cargaron con el colorante de fluorescencia sensible a calcio FLUO-3 AM. Los cambios en la movilización del calcio intracelular se midieron cuantificando la fluorescencia intracelular usando FLIPR (Fluorometric Imaging Plate Reader; Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Primero se añadieron los compuestos de ensayo a las células y se midieron los cambios resultantes en fluorescencia para detectar la actividad agonista del receptor. Cinco minutos después, las células se expusieron con vasopresina a compuestos de ensayo para determinar su actividad antagonista. Los antagonistas del receptor inhiben la capacidad de la vasopresina de estimular los aumentos en la fluorescencia intracelular. Se calcularon los valores de CI_{50} .

Ejemplo Biológico 2

Actividad funcional del receptor de vasopresina V2

40 El receptor V2 también es un receptor acoplado a proteína G que cuando se activa induce un aumento en la renovación de AMPc. El antagonismo contra el receptor V2 se determina midiendo la acumulación de AMPc en células HEK-293 transfectadas que expresan el receptor V-2 humano (células V2-HEK). Los compuestos se ensayan

con respecto a su capacidad de bloquear los efectos estimuladores de la vasopresina sobre la acumulación de AMPc. El contenido celular de la AMPc se mide por radioinmunoensayo usando flashplates NEN.

Ejemplo Biológico 3

Inversión de hipertensión inducida por vasopresina en ratas

- 5 La actividad antihipertensiva de un compuesto se evalúa usando un modelo anestesiado de hipertensión inducida por vasopresina. Se anestesian ratas Long Evans Macho, ratas normotensas de entre 350 y 450 g de peso corporal, con pentobarbital (35 mg/kg, ip) y se mantienen a lo largo del procedimiento con una infusión ip de 10 mg/kg/h. Se infunde arginina vasopresina (AVP) a 30 ng/kg/min, iv, para inducir un estado hipertenso estable (aproximadamente un aumento de 50 mm Hg en la presión sanguínea arterial media). Los compuestos de interés se administran en forma de dosis ascendente y se registra la reducción máxima de la presión sanguínea arterial media. Se determina un valor de DE₅₀ a partir de la parte lineal de la relación dosis-respuesta para cada animal.

Ejemplo Biológico 4

- 15 Se cree que varios modelos animales imitan diversos componentes de la nefropatía diabética en seres humanos, en particular el modelo de diabetes de tipo 1 inducida por estreptozotocina en ratas, el modelo de ratón genético db/db de diabetes de tipo 2 y el modelo de nefrectomía 5/6 de fallo renal en ratas. Los compuestos se evalúan en el modelo diabético por estreptozotocina administrando el compuesto a 1, 3 ó 10 mg/kg/día durante 12 semanas y supervisando varios criterios de valoración durante el estudio que son indicativos de enfermedad renal diabética, incluyendo reducción de albúmina en orina, los niveles de creatinina en suero y los niveles de diversas citocinas en orina. Al final del estudio, se evalúan histológicamente los cambios morfológicos en el riñón en comparación con riñones normales. Se realizan estudios similares en los otros dos modelos para confirmar la actividad.

Ejemplo Biológico 5

- 25 Los niveles de arginina-vasopresina (AVP) están elevados de forma espectacular después de un ictus isquémico y lesión craneal y contribuyen a la respuesta inflamatoria del tejido. Se ha mostrado que los antagonistas del receptor AVP bloquean el desarrollo de edema cerebral después de una lesión traumática cerebral e ictus isquémico regulando el transporte de agua y electrolitos a través del endotelio cerebrovascular (mediante inhibición del receptor V1a endotelial) y promoviendo la diuresis (mediante receptores V2 renales). Otras acciones neuroprotectoras de los agonistas del receptor de AVP pueden mediarse por inhibición de receptores V1a neuronales. De esta manera, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el ictus isquémico y en la lesión traumática cerebral. Los antagonistas de V1a/V2 pueden reducir la respuesta inflamatoria posterior a una isquemia y reducir el volumen de infarto de tejido cerebral después de un ictus isquémico. Como muchas de las acciones neuroprotectoras y antiedema de los antagonistas del receptor AVP están mediadas a nivel del endotelio cerebrovascular o riñón, no es esencial que los compuestos atraviesen la barrera hematoencefálica. Sin embargo, como se ha indicado anteriormente, la penetración del SNC puede añadir efectos beneficiosos limitando las acciones de la AVP en los receptores V1a neuronales.
- 35 Las propiedades farmacocinéticas de un compuesto pueden determinarse para optimizar la semivida en plasma y el régimen de dosificación óptimo. Esto incluye la capacidad de estos compuestos de atravesar la barrera hematoencefálica y la medición directa de las concentraciones de fármaco y semivida en tejido cerebral. Las propiedades neuroprotectoras y antiedema de estos compuestos pueden determinarse con un modelo de roedor de ictus embólico. En este modelo, se extrae una alícuota de la sangre del animal y se refrigera durante una noche para permitir que se forme un coágulo rico en trombina. Este coágulo después se pone quirúrgicamente en el origen de la arteria cerebral media y se deja allí durante 2-4 horas para producir una isquemia cerebral prolongada. En este punto, el coágulo puede dejarse en el mismo sitio permanentemente o el coágulo puede lisarse usando la administración intravenosa de activador de plasminógeno tisular recombinante (rt-PA) para permitir la reperfusión. Los antagonistas del receptor de vasopresina de la presente invención pueden administrarse por vía intravenosa a diversos tiempos después de la colocación del coágulo y pueden administrarse como una dosis en embolada, una dosis en embolada seguida de una infusión intravenosa continua o una infusión intravenosa continua sola. El compuesto puede administrarse en tiempos que varían desde dos horas a una semana después del inicio de la isquemia para definir la ventana óptima de tratamiento. La dosificación intravenosa aguda también puede seguirse por administración oral del compuesto para determinar la duración óptima del tratamiento.
- 50 Los antagonistas del receptor de vasopresina de la presente invención pueden perfilarse en un modelo de roedor de lesión traumática cerebral. Este modelo requiere la apertura de una ventana craneal para exponer la duramadre. Después se deja caer un peso medido, controlado, en la dura para inducir la lesión. Este modelo está bien caracterizado y produce un patrón definido de pérdida de células neuronales e inflamación.
- 55 El edema, inflamación y neuroprotección pueden determinarse usando uno o más de los siguientes enfoques: los animales pueden sacrificarse a diversos puntos de tiempo después de la isquemia, desde 24 horas a cuatro semanas, y el volumen de infarto y edema cerebral pueden medirse usando procedimientos histológicos e histoquímicos convencionales. Los animales también pueden someterse a formación de imágenes de MIR de forma que pueda medirse la evolución del infarto y el edema dentro del mismo animal. Finalmente, pueden realizarse

mediciones histológicas e histoquímicas de la integridad de la barrera hematoencefálica y la infiltración de células inflamatorias (por ejemplo, monocitos, macrófagos, células microgliales) y usarse para análisis cuantitativos.

5 Finalmente, todos los animales pueden evaluarse en una serie exhaustiva de ensayos de comportamiento para evaluar los efectos de los antagonistas del receptor de vasopresina sobre la función neurológica y el comportamiento. Estas evaluaciones del comportamiento pueden incluir una evaluación neurológica global, evaluación de asimetría motora y evaluación de la integración sensorimotora usando ensayos tales como los ensayos de falta de pata, varilla rotatoria (Rotarod) y de barra de equilibrio.

La Tabla 1 expone los datos de unión al receptor de vasopresina y la actividad funcional del receptor de vasopresina V1a/V2 de algunos compuestos de la presente invención.

10

Tabla I

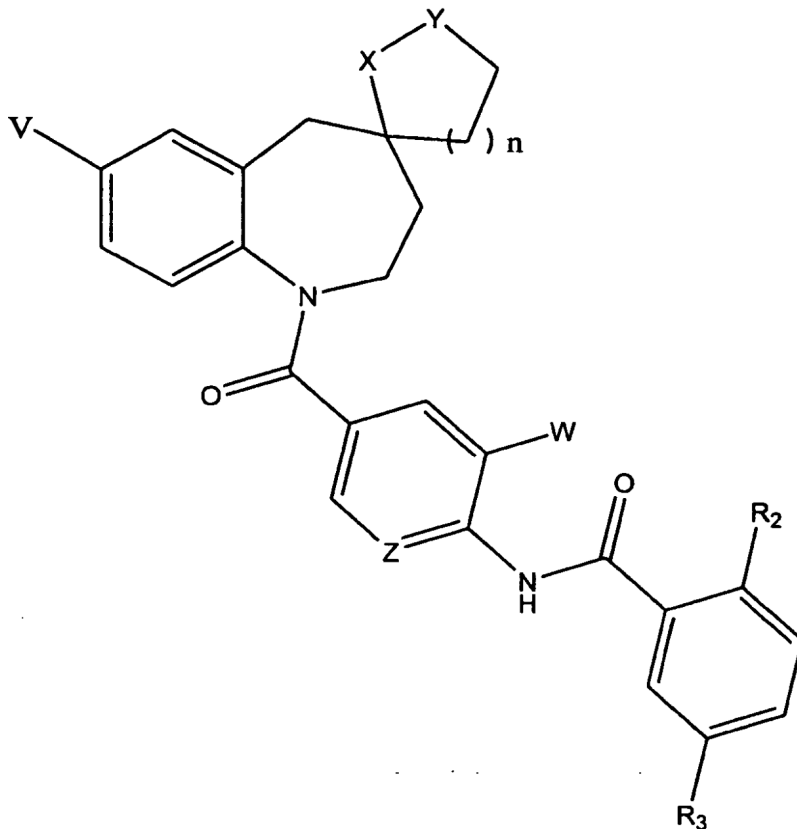
Compuesto N°	V1a (unión) μM	V1a (funcional) μM (CI50)	V2 (unión) μM	V2 (funcional) μM (CI50)
8	0,012	0,01	52%*	0,46
10	0,015	0,08	0,029	0,064
18	66%*	-	70%*	-
22	66%*	0,40	0,11	0,049
23	75%*	0,78	58%*	0,673
25	35%*	-	77%*	0,306
26	23%*	-	83%*	0,272
27	61%*	0,21	78%*	0,182
28	0,26	-	0	-
*Porcentaje de inhibición a 0,2 μM				

Aunque la memoria descriptiva anterior enseña los principios de la presente invención, proporcionando ejemplos con fines ilustrativos, se entenderá que la práctica de la invención incluye todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones habituales como incluidas dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes.

15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura general que se muestra en la Fórmula I:



Fórmula I

o sales farmacéuticamente aceptables, amidas, ésteres, hidratos, solvatos, mezclas racémicas, diastereómeros y enantiómeros del mismo, en la que:

- 5 uno de X e Y es CH₂ y el otro es NR₁;
 Z es CH o N;
 V es H, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ o halógeno;
 n = 1 ó 2,
 10 W es H, alcoxi C₁₋₃; o hidroxilo;
 R₁ es H, alquilo C₁₋₅, arilalquilo, cicloalquilo C₃₋₅, -CH₂-C(O)OR₅, -C(O)R₄, -C(O)(CH₂)_m-N(R₆)(R₆) o -C(O)-CH₂-C(O)OR₅, en las que R₄ es alquilo C₁₋₃, R₅ es H o alquilo C₁₋₃ y m es 1 a 3;
 R₂ es H, halógeno, alquilo C₁₋₅, alcoxi C₁₋₃ o arilo;
 15 R₃ es H, halógeno, alquilo C₁₋₅, alcoxi C₁₋₃ o arilo; con la condición de que al menos uno de R₁, R₂ y R₃ no sea H; y los restos R₆ pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₅; o como alternativa dos restos R₆ pueden engarzarse junto con el N al que están unidos para formar un heterociclilo de 5 a 6 miembros.
2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R₁ es metilo, etilo, bencilo, ciclopentilo, -CH₂-C(O)OR₅, -C(O)R₄, -C(O)CH₂-N(CH₃)₂, -C(O)(CH₂)_m-heterociclilo o -C(O)-CH₂-C(O)OR₅.
3. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R₂ es H, fenilo, CH₃, -OCH₃, F o Cl.
4. Un compuesto de la reivindicación 3, en el que R₂ es fenilo.
5. Un compuesto de la reivindicación 3, en el que R₂ es fenilo y R₃ es H.
6. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que n es 1.
7. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R₂ es fenilo; n es 1; y R₃ es H.

8. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R₃ es F.
9. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que Z es CH.
10. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que Z es N.
11. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que V es H, CH₃, -OCH₃, F o Cl.
- 5 12. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que V es H.
13. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que X es CH₂.
14. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

Benzamida, 2-cloro-N-[4-((2,3-dihidro-1'-metil-espiro[4H-1-benzazepin-4,3-piperidin]-1(5H)-il)carbonil)fenil]-5-fluoro;

- 10 [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, N-[4-((2,3-dihidro-1'-etil-espiro{4H-1-benzazepin-4,3'-piperidin}-1(5H)-il)carbonil)fenil]-;
- [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, N-[4-((2,3-dihidro-1'-metil-espiro{4H-1-benzazepin-4,3'-piperidin}-1(5H)-il)carbonil)fenil]-;
- [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, N-[4-((2,3-dihidro-1'-bencil-espiro{4H-1-benzazepin-4,3'-pirrolidin}-1(5H)-il)carbonil)fenil]-;
- 15 [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, N-[4-((2,3-dihidro-espiro{4H-1-benzazepin-4,3'-pirrolidin}-1(5H)-il)carbonil)fenil]-;
- [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, N-[4-((2,3-dihidro-1'-ciclopropil-espiro{4H-1-benzazepin-4,3'-pirrolidin}-1(5H)-il)carbonil)fenil]-;
- [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, N-[4-((2,3-dihidro-1'-metil-espiro{4H-1-benzazepin-4,3'-pirrolidin}-1(5H)-il)carbonil)fenil]-;
- 20 [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, N-[4-((2,3-dihidro-1'-isopropil-espiro{4H-1-benzazepin-4,3'-pirrolidin}-1(5H)-il)carbonil)fenil]-;
- [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, N-[4-((2,3-dihidro-1'-ciclopropilmetil-espiro{4H-1-benzazepin-4,3'-pirrolidin}-1(5H)-il)carbonil)fenil]-;
- [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, N-[4-((2,3-dihidro-1'-ácido acético-espiro{4H-1-benzazepin-4,3'-pirrolidin}-1(5H)-il)carbonil)fenil]-, éster metílico;
- 25 [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, N-[4-((2,3-dihidro-1'-ácido acético-espiro{4H-1-benzazepin-4,3'-pirrolidin}-1(5H)-il)carbonil)fenil]-, éster etílico;
- [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, N-[4-((2,3-dihidro-1'-ácido acético-espiro{4H-1-benzazepin-4,3'-pirrolidin}-1(5H)-il)carbonil)fenil]-;
- 30 [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, N-[4-((2,3-dihidro-1'-ácido pirúvico-espiro{4H-1-benzazepin-4,3'-pirrolidin}-1(5H)-il)carbonil)fenil]-, éster etílico;
- [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, N-[4-((2,3-dihidro-1'-ácido pirúvico-espiro{4H-1-benzazepin-4,3'-pirrolidin}-1(5H)-il)carbonil)fenil]-;
- [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, N-[4-((2,3-dihidro-1'-acetil-espiro{4H-1-benzazepin-4,3'-pirrolidin}-1(5H)-il)carbonil)fenil]-;
- 35 [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, N-[4-((2,3-dihidro-1'-(N, N-dimetilaminoetanona-espiro{4H-1-benzazepin-4,3'-pirrolidin}-1(5H)-il)carbonil)fenil)-];
- [1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, N-[4-((2,3-dihidroespiro[4H-1-benzazepin-4,2'-piperidin]-1(5H)-il)carbonil)fenil]-;
- 40 Benzamida, 2-metil-N-[4-((2,3-dihidro-1'-bencil-espiro[4H-1-benzazepin-4,3-pirrolidin]-1(5H)-il)carbonil)piridil]-5-fluoro; y
- Benzamida, N-[4-((2,3-dihidro-1'-metil-espiro[4H-1-benzazepin-4,3-piperidin]-1(5H)-il)carbonil)fenil].

15. Un compuesto selectivo de V_{1a} de la reivindicación 1, en el que el compuesto es

Benzamida, N-[4-((2,3-dihidro-1'-metil-espiro[4H-1-benzazepin-4,3-piperidin]-1(5H)-il)carbonil)fenil].

16. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 45 Benzamida, 2-metil-N-[4-((2,3-dihidro-1'-metil-espiro[4H-1-benzazepin-4,3-piperidin]-1(5H)-il)carbonil)fenil]-5-fluoro;
- Benzamida, 2-fluoro-N-[4-((2,3-dihidro-1'-metil-espiro[4H-1-benzazepin-4,3-piperidin]-1(5H)-il)carbonil)fenil]-5-fluoro;
- Benzamida, 2-metoxi-N-[4-((2,3-dihidro-1'-metil-espiro[4H-1-benzazepin-4,3-piperidin]-1(5H)-il)carbonil)fenil]-5-fluoro;
- 50 Benzamida, 2-metil-N-[4-((2,3-dihidro-1'-metil-espiro[4H-1-benzazepin-4,3-piperidin]-1(5H)-il)carbonil)fenil]; y
- Benzamida, 2-fluoro-N-[4-((2,3-dihidro-1'-metil-espiro[4H-1-benzazepin-4,3-piperidin]-1(5H)-il)carbonil)fenil].

17. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

Benzamida, 2-cloro-N-[4-((2,3-dihidro-1'-metil-espiro[4H-1-benzazepin-4,3-piperidin]-1(5H)-il)carbonil)fenil]-5-

fluoro;

[1,1'-Bifenil]-2-carboxamida, N-[4-[(2,3-dihidro-1'-metil-espiro{4H-1-benzazepin-4,3'-piperidin}-1(5H)-il)carbonil]fenil]-; y

Benzamida, N-[4-[(2,3-dihidro-1'-metil-espiro[4H-1-benzazepin-4,3-piperidin]-1(5H)-il)carbonil]fenil].

- 5 18. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la reivindicación 1, junto con al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
19. Una composición farmacéutica de la reivindicación 18, que comprende al menos un compuesto de la reivindicación 14.
- 10 20. Una composición que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, para tratar una enfermedad o afección seleccionada entre trastornos del oído interno, hipertensión, fallo cardíaco congestivo, insuficiencia cardíaca, vasoespamo coronario, isquemia cardíaca, cirrosis hepática, vasoespamo renal, fallo renal, nefropatía diabética, hiponatremia, edema cerebral, isquemia cerebral, ictus, trombosis, retención de agua, agresión, trastornos obsesivo-compulsivos, dismenorrea, síndrome nefrótico, ansiedad y lesiones del sistema nervioso central.
- 15 21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso para inhibir la aparición o progresión de una enfermedad o afección seleccionada entre trastornos del oído interno, hipertensión, fallo cardíaco congestivo, insuficiencia cardíaca, vasoespamo coronario, isquemia cardíaca, cirrosis hepática, vasoespamo renal, fallo renal, nefropatía diabética, hiponatremia, edema cerebral, isquemia cerebral, ictus, trombosis, retención de agua, agresión, trastornos obsesivo-compulsivos, dismenorrea, síndrome nefrótico, ansiedad y lesiones del sistema nervioso central.
- 20 22. La composición de la reivindicación 20 o el compuesto de la reivindicación 21, en el que dicho compuesto es un inhibidor de vasopresina 1a (V_{1a}), o de vasopresina 2 (V_2), o un inhibidor tanto de V_{1a} como de V_2 .
23. La composición de la reivindicación 20 en la que dicha afección es fallo cardíaco congestivo o insuficiencia cardíaca.
24. La composición de la reivindicación 20, en la que dicha afección es hiponatremia.
25. La composición de la reivindicación 20, en la que dicha afección es hipertensión.
- 25 26. La composición de la reivindicación 20, en la que dicho compuesto se selecciona de la reivindicación 14.
27. Un procedimiento para fabricar una composición farmacéutica que comprende mezclar cualquiera de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.