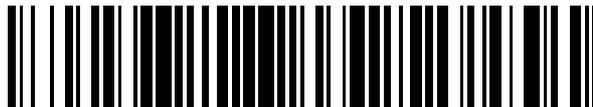


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 374**

51 Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/5517 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09747861 .4**
96 Fecha de presentación: **09.11.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2358714**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.08.2011**

54 Título: **Alquiciclohexiléteres de dihidrotetraazabenzozulenos**

30 Prioridad:
18.11.2008 EP 08169348

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.11.2012

73 Titular/es:
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:
SCHNIDER, PATRICK

74 Agente/Representante:
ISERN JARA, Jorge

ES 2 391 374 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

Alquilciclohexiléteres de dihidrotetraazabenzazulenos

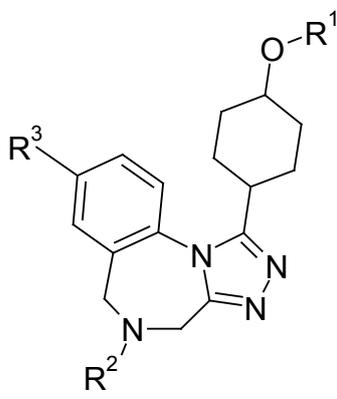
5 La invención se refiere a derivados alquilciclohexiléteres de dihidro-tetraazabenzazuleno, es decir, derivados alquilciclohexiléteres de 5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno, que actúan como moduladores del receptor de la V1a y en particular como antagonistas del receptor de la V1a, a su obtención, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su utilización como medicamentos.

10 **Ámbito técnico**

Los compuestos activos de la presente invención son útiles como agentes terapéuticos que actúan tanto a nivel periférico como central en los estados patológicos de dismenorrea, disfunción sexual masculina o femenina, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, ansiedad, trastornos depresivos, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia y comportamiento agresivo.

15 comportamiento agresivo.

En particular, la presente invención se refiere a derivados alquilciclohexiléteres de dihidro-tetraazabenzazuleno de la fórmula I



20 en la que R¹, R² y R³ tienen los significados aquí definidos.

Técnica anterior

La vasopresina es un péptido de 9 aminoácidos que se produce principalmente en el núcleo paraventricular del hipotálamo. La vasopresina periférica actúa como neurohormona y estimula la vasoconstricción, glucogenólisis y antidiuresis.

25 antidiuresis.

Se conocen tres receptores de la vasopresina, todos ellos pertenecientes al grupo I de receptores unidos a la proteína G. El receptor de la V1a se expresa en el cerebro, el hígado, la musculatura lisa vascular, el pulmón, el útero y los testículos, el receptor de la V1b o de la V3 se expresa en el cerebro y en la glándula pituitaria, el receptor de la V2 se expresa en el riñón, lugar donde regular la reabsorción de agua y media los efectos antidiuréticos de la vasopresina (Robben y col., Am. J. Physiol. Renal Physiol. 291, F257-70, 2006, "Cell biological aspects of the vasopressin type-2 receptor and aquaporin 2 water channel in nephrogenic diabetes insipidus"). Los compuestos que tienen actividad sobre el receptor de la V2 pueden provocar, por tanto, efectos secundarios en la homeostasis sanguínea.

35 El receptor de la oxitocina guarda relación con el grupo de receptores de vasopresina y media los efectos de la neurohormona oxitocina en el cerebro y en la periferia. Se cree que la oxitocina tiene efectos ansiolíticos centrales (Neumann, J. Neuroendocrinol. 20, 858-65, 2008, "Brain oxitocin: a key regulator of emotional and social behaviours in both females and males"). El antagonismo del receptor central de oxitocina podría conducir, pues, a efectos ansiogénicos, que se consideran efectos secundarios no deseados.

40 En el cerebro, la vasopresina actúa como neuromodulador y su efecto se eleva en la amígdala durante el estrés (Ebner y col., Eur. J. Neurosci. 15, 384-8, 2002, "Forces swimming triggers vasopressin release within the amygdala to modulate stress-coping strategies in rats"). Se sabe que los acontecimientos estresantes de la vida pueden disparar una depresión y ansiedad importantes (Kendler y col., Arch. Gen. Psychiatry 60, 789-96, 2003, "Life Event Dimensions of Loss, Humiliation, Entrapment and Danger in the Prediction of Onsets of Major Depression and Generalized Anxiety") y que los dos tienen una co-morbilidad muy elevada, en la que la ansiedad suele preceder a una depresión importante (Regier y col., Br. J. Psychiatry, suppl. 24-8, 1998, "Prevalence of anxiety disorders and their comorbidity with mood and addictive disorders"). El receptor de la V1a se expresa ampliamente en el cerebro y en particular en las zonas de limbo, tales como la amígdala, el septo lateral o el hipocampo, que desempeñan un papel importante en la regulación de la ansiedad. Es cierto que los ratones "knock-out" de la V1a presentan una reducción del comportamiento de ansiedad en el ensayo plus-maze, de campo abierto y en la jaula de luz-oscuridad

50 en particular en las zonas de limbo, tales como la amígdala, el septo lateral o el hipocampo, que desempeñan un papel importante en la regulación de la ansiedad. Es cierto que los ratones "knock-out" de la V1a presentan una reducción del comportamiento de ansiedad en el ensayo plus-maze, de campo abierto y en la jaula de luz-oscuridad

(Bielsky y col., *Neuropsychopharmacology* 29, 483-93, 2004, "Profound impairment in social recognition and reduction in anxiety-like behavior in vasopressin V1a receptor knockout mice"). La regulación decreciente del receptor de la V1a aplicando una inyección de oligonucleótidos antisentido en el septo produce también una reducción del comportamiento ansioso (Landgraf y col., *Regul. Pept.* 59, 229-39, 1995, "V1 vasopressin receptor antisense oligodeoxynucleotide into septum reduces vasopressin binding, social discrimination abilities, and anxiety-related behaviors in rats"). La vasopresina o el receptor de la V1a intervienen también en otros trastornos neuropsicológicos: los estudios genéticos recientes han asociado el polimorfismo de secuencia del promotor del receptor de la V1a humana con los trastornos del espectro autista (Yirmiya y col., 11, 488-94, 2006, "Association between the arginine vasopressin 1a receptor (AVPR1a) gene and autism in a family-based study: mediation by socialization skills"), se ha constatado que la administración intranasal de la vasopresina influye en la agresión de machos humanos (Thompson y col., *Psychoneuroendocrinology* 29, 35-48, 2004, "The effects of vasopressin on human facial responses related to social communication") y se ha comprobado que los niveles de vasopresina son elevados en pacientes esquizofrénicos (Raskind y col., *Biol. Psychiatry* 22, 453-62, 1987, "Antipsychotic drugs and plasma vasopressin in normals and acute schizophrenic patients") y en pacientes que sufren un trastorno obsesivo-compulsivo (Altemus y col., *Arch. Gen. Psychiatry* 49, 9-20, 1992, "Abnormalities in the regulation of vasopressin and corticotropin releasing factor secretion in obsessive-compulsive disorder").

El receptor de la V1a media también en los efectos cardiovasculares de la vasopresina en el cerebro regulando desde una posición central la presión sanguínea y las pulsaciones del corazón en el núcleo del tracto solitario (Michelini y Morris, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 897, 198-211, 1999, "Endogenous vasopressin modulates the cardiovascular responses to exercise"). En la periferia, este receptor induce la contracción de la musculatura lisa vascular y la inhibición crónica del receptor de la V1a mejora los parámetros hemodinámicos en las ratas que sufren infarto de miocardio (Van Kerckhoven y col., *Eur. J. Pharmacol.* 449, 135-41, 2002, "Chronic vasopressin V(1A) but not V(2) receptor antagonism prevents heart failure in chronically infarcted rats"). Por consiguiente, se espera que sean ventajosos los antagonistas de la V1a, que tienen una mejor penetración a través de la barrera hematoencefálica.

Se ha demostrado que un antagonista del receptor de la vasopresina V1a es eficaz para reducir la dismenorrea en un estudio clínico (Brouard y col., *Bjog.* 107, 614-9, 2000, "Effect of SR49059, an orally active V1a vasopressin receptor antagonist, in the prevention of dysmenorrhoea"). Los antagonistas del receptor de la V1a se han empleado también para el tratamiento de la disfunción sexual femenina (Aughton y col., *Br. J. Pharmacol.* doi:10.1038/bjp.2008.253, 2008, "Pharmacological profiling of neuropeptides on rabbit vaginal wall and vaginal artery smooth muscle in vitro"). En un estudio reciente se ha sugerido que los receptores de la V1a tienen un papel terapéutico tanto en la disfunción eréctil como en la eyaculación precoz (Gupta y col., *Br. J. Pharmacol.* 155, 118-26, 2008, "Oxytocin-induced contractions within rat and rabbit ejaculatory tissues are mediated by vasopressin V(1A) receptors and not oxytocin receptors").

Descripción detallada de la invención

Es un objeto de la presente invención el proporcionar compuestos que actúen como moduladores de receptor de la V1a y en particular como antagonistas de receptor de la V1a. Otro objeto de la invención consiste en proporcionar inhibidores selectivos del receptor de la V1a, porque se espera que la selectividad aporte un potencial bajo de provocar efectos secundarios no deseados, producidos fuera de la diana, que ya se han mencionado antes.

Estos antagonistas de la V1a son útiles como agentes terapéuticos que actúan a nivel periférico y central en estados patológicos tales como la dismenorrea, disfunción sexual masculina o femenina, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, ansiedad, trastornos depresivos, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia y comportamiento agresivo. Las indicaciones relativas a la presente invención son el tratamiento de la ansiedad, trastornos depresivos, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia y comportamiento agresivo.

La actividad sobre la V1a puede detectarse del modo descrito en la sección del ensayo farmacéutico.

Las siguientes definiciones de los términos generales empleados para la presente descripción se aplican con independencia de si los términos en cuestión aparecen solos o en combinación.

El término "alquilo" se emplea aquí para indicar un resto hidrocarburo saturado, es decir, alifático, que incluye tanto las cadenas lineales como las ramificadas. Si no se especifica con detalle, los restos "alquilo" indican grupos de 1 a 12 átomos de carbono, por ejemplo "alquilo C₁₋₁₂". "Alquilo C₁₋₄" indica restos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y "alquilo C₁₋₇" indica restos alquilo de 1 a 7 átomos de carbono. Son ejemplos de "alquilo" el metilo, etilo, propilo, isopropilo (i-propilo), n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, tert-butilo y similares. Son preferidos el metilo y el isopropilo.

El término "alcoxi" indica un grupo -O-R', en el que R' es alquilo ya definido antes. "Alcoxi C₁₋₁₂" indica restos alcoxi de 1 a 12 átomos de carbono y "alcoxi C₁₋₄" indica restos alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono y "alcoxi C₁₋₇" indica restos alcoxi de 1 a 7 átomos de carbono. Son ejemplos de "alcoxi" el metoxi, etoxi, propoxi, tert-butoxi y similares. Es preferido el metoxi.

El término “aromático” indica la presencia de un sexteto de electrones en un anillo, según la regla de Hückel.

El término “ciano” indica un grupo –CN.

5 El término “hidroxi” indica un grupo -OH.

El término “halo” o “halógeno” indica cloro, yodo, flúor y bromo. Son preferidos el cloro y el flúor.

10 El término “halo-alquilo C_{1-n}” o “haloalquilo C_{1-n}” solo o en combinación con otros grupos indica un resto alquilo C_{1-n} ya definido antes, que tiene de 1 a n átomos de carbono, tal como se define en la descripción, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del resto alquilo se ha reemplazado por un átomo de halógeno, con preferencia flúor o cloro, con preferencia especial flúor. Los ejemplos de halo-alquilo C_{1-n} incluyen, pero no se limitan a: metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo o n-hexilo sustituidos por uno o más átomos de Cl, F, Br o I, en particular uno, dos o tres átomos de flúor o cloro, así como los grupos que se ilustran específicamente en los ejemplos que siguen. Entre los restos halo-alquilo C_{1-n} preferidos están el difluor- o trifluor- metilo o –etilo así como el -CF₃, -CH(CH₃)CH₂CF₃, -CH(CH₃)CH₂F.

20 El término “heterocicloalquilo” solo o en combinación con otros grupos se emplea aquí para indicar un anillo saturado monovalente de 3 a 7 eslabones o de 4 a 7 eslabones, que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre N, O y S. El término “heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones”, solo o en combinación con otros grupos, se emplea aquí para indicar un anillo monovalente de 3 a 7 eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre N, O y S. El término “heterocicloalquilo de 4 a 7 eslabones”, solo o en combinación con otros grupos, se emplea aquí para indicar un anillo monovalente de 4 a 7 eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre N, O y S. Los ejemplos de restos heterocicloalquilo son el oxetanilo, el tetrahidrofuranilo, el tetrahidropiranilo, el pirrolidinilo, el morfolinilo, el tiomorfolinilo, el piperidinilo o el piperazinilo. Los heterocicloalquilos preferidos son el oxetanilo y el tetrahidrofuranilo. El heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido del modo que aquí se indica.

30 Los términos “heteroarilo” y “heteroarilo de 5 ó 6 eslabones” indican un anillo monocíclico aromático monovalente, de 5 ó 6 eslabones, que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son C. Son preferidos los heteroarilos de 6 eslabones. Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a: piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo. Es preferido el piridinilo.

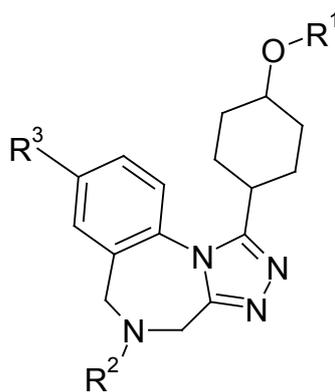
35 El término “cicloalquilo” y “cicloalquilo C₃₋₇”, solo o en combinación con otros grupos, indica un anillo carbonado de 3 a 7 eslabones, por ejemplo el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

40 El término “oxo” referido a sustituyentes del heterocicloalquilo indica que un átomo de oxígeno está unido al anillo heterocicloalquilo. Por tanto, “oxo” puede indicar que se han reemplazado dos átomos de hidrógeno de un carbono, o simplemente que el oxígeno está unido a un azufre, de modo que el azufre está presente en forma oxidada, es decir, que lleva uno o dos oxígenos, por ejemplo el grupo -SO₂.

45 Cuando indica el número de sustituyentes, el término “uno o más” significa desde un sustituyente hasta el número máximo de sustituyentes posible, es decir, que se reemplaza un hidrógeno o se reemplazan incluso todos los hidrógenos por sustituyentes. Son preferidos uno, dos o tres sustituyentes. Son incluso más preferidos uno o dos sustituyentes o un sustituyente.

50 El término “sal farmacéuticamente aceptable” o “sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable” incluye las sales formadas con ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo con ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares. Es preferida la sal del ácido clorhídrico.

En detalle, la presente invención se refiere a derivados alquilociclohexiléteres de dihidro-tetraazabenzozuleno de la fórmula I



en la que

- 5 R^1 es alquilo C_{1-12} sin sustituir o sustituido por uno o más halógeno, hidroxilo, ciano o alcoxi C_{1-12} ,
 cicloalquilo C_{3-7} , sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes elegidos con independencia entre sí
 entre B,
 heterocicloalquilo de 4-7 eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre O, N y S, dicho
 heterocicloalquilo está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes elegidos con independencia entre
 B,
- 10 R^2 es H,
 alquilo C_{1-12} , sin sustituir o sustituido por uno o más OH, halógeno, ciano o
 alcoxi C_{1-12} ,
 $-(CH_2)_q-R^a$, en el que R^a es fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, cada uno de ellos está sin sustituir o
 sustituido por uno o más sustituyentes elegido con independencia entre A,
 15 $-(CH_2)_rNR'R''$,
 $-C(O)$ -alquilo C_{1-12} , dicho alquilo está sin sustituir o sustituido por uno o más OH, halógeno, ciano o alcoxi
 C_{1-12} ,
 $-C(O)(CH_2)_qOC(O)$ -alquilo C_{1-12} ,
 $-C(O)(CH_2)_qNR'R''$,
 20 $-C(O)O$ -alquilo C_{1-12} , dicho alquilo está sin sustituir o sustituido por uno o más OH, halógeno, ciano o alcoxi
 C_{1-12} ,
 $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-12} ,
 $-S(O)_2NR'R''$, R' y R'' con independencia entre sí son H, alquilo C_{1-12} , o junto con el átomo de nitrógeno al que
 están unidos forman un heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos
 25 entre N, O y S, dicho heterocicloalquilo está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes elegidos
 con independencia entre sí entre B,
- q es el número 1, 2, 3 ó 4,
 r es el número 2, 3 ó 4,
 A es halógeno, ciano, OH, alquilo C_{1-7} , halo-alquilo C_{1-7} o alcoxi C_{1-7} ,
 30 B es oxo, halógeno, OH, alquilo C_{1-7} o alcoxi C_{1-7} ,
 R^3 es Cl o F,
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

35 Los términos "vehículo farmacéuticamente aceptable" y "sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable" indican
 vehículos y sustancias auxiliares, por ejemplo diluyentes o excipientes, que son compatibles con los demás
 ingredientes de la formulación.

40 El término "composición farmacéutica" indica un producto que contiene los ingredientes especificados en cantidades
 o proporciones predeterminadas, así como cualquier producto que se obtenga directa o indirectamente de la
 combinación de los ingredientes especificados en cantidades especificadas. Indica con preferencia un producto que
 contiene uno o más ingredientes activos y un vehículo opcional que contiene ingredientes inertes, así como
 cualquier producto que se obtenga directa o indirectamente de la combinación, formación de complejos o agregación
 de dos o más ingredientes, o de la disociación de uno o más ingredientes, o de otros tipos de reacciones o
 interacciones de uno o más ingredientes.

En la siguiente tabla se recogen las abreviaturas empleadas en el documento presente.

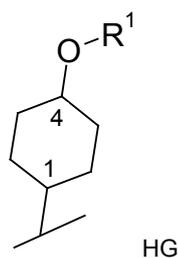
(BOC) ₂ O	dicarbonato de di-tert-butilo
AcOH	ácido acético
salmuera	solución saturada de cloruro sódico en agua
CH ₂ Cl ₂	diclorometano
CH ₃ I	yoduro de metilo
CS ₂	disulfuro de carbono
DMAP	4-(dimetilamino)-piridina
DMF	N,N-dimetilformamida
EDTA	etilenodiamina-tetraacetato
EI	ionización de electrones
Et ₃ N	trietilamina
Et ₃ SiH	trietilsilano
HEPES	ácido 4-(2-hidroxiethyl)-1-piperazinaetanosulfónico
HF	ácido fluorhídrico
HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
reactivo de Lawesson	1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro de 2,4-bis(4-metoxifenilo)
MeOH	metanol
MgClO ₄	perclorato magnésico
EM	espectroscopía de masas
NaH	hidruro sódico
NaOH	hidróxido sódico
NBS	N-bromosuccinimida
n-BuOH	n-butanol
RMN	resonancia magnética nuclear
RNA	ácido ribonucleico
RT = t.amb.	temperatura ambiente
RT-PCR	reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa inversa
SOCl ₂	cloruro de tionilo
T-BuOK, KOtBu	tert-butanolato potásico
THF	tetrahidrofurano
TMSCl	cloruro de trimetilsililo
TMSOTf	trifluormetanosulfonato de trimetilsililo
Tris	aluminio-tris(8-hidroxiquinolina)
TsCl	cloruro de tolueno-2-sulfonilo
ZnBr ₂	bromuro de cinc

Tabla 1: abreviaturas

5 La invención proporciona además composiciones farmacéuticas, métodos de uso y métodos de obtención de los compuestos antes mencionados.

10 Los compuestos de la fórmula I pueden contener átomos de carbono asimétricos. Por consiguiente, la presente invención abarca todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la fórmula I, incluidos todos los enantiómeros y mezclas de los mismos, es decir, sus isómeros ópticos individuales y las mezclas de los mismos. Podrán estar presentes centros asimétricos adicionales, en función de la naturaleza de los diversos sustituyentes existentes en la molécula. Cada centro asimétrico producirá con independencia dos isómeros ópticos y se da por supuesto que todos los isómeros ópticos y todos los diastereómeros posibles de las mezclas y de los compuestos puros o parcialmente purificados están también incluidos dentro de esta invención. La presente invención abarca todas las formas estereoisoméricas de estos compuestos. La síntesis independiente de estos diastereómeros o sus separaciones cromatográficas pueden realizarse por métodos ya conocidos de la técnica modificando de forma adecuada la metodología aquí descrita. La estereoquímica absoluta puede determinarse por cristalografía de rayos X de los productos cristalinos o de los compuestos intermedios cristalinos, que se derivatizan, si fuera necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida. Si se desea, las mezclas racémicas de los compuestos pueden separarse de modo que se aislen los enantiómeros individuales. La separación puede llevarse a cabo por métodos bien conocidos de la técnica, por ejemplo la condensación de una mezcla racémica de compuestos con un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla de diastereómeros, y posterior separación de los diastereómeros individuales por métodos estándar, como son la cristalización fraccionada o la cromatografía.

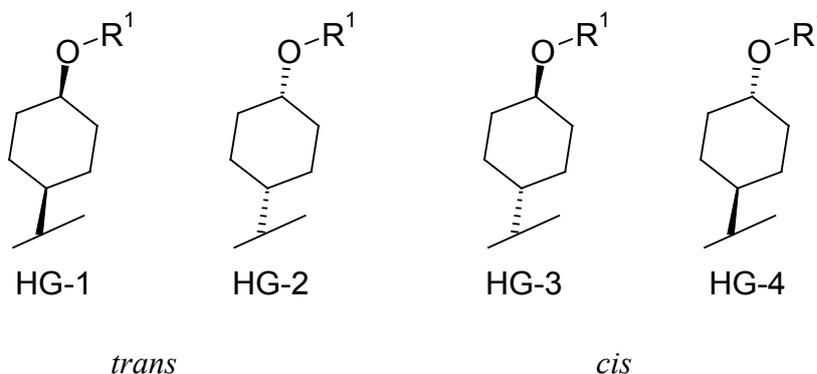
25 Esto se aplica en particular al grupo de cabeza (HG) alquilciclohexiléter de los compuestos de la fórmula I, a saber:



en la que por lo menos los átomos de carbono 1 y 4 son átomos de carbono asimétricos y R^1 podría conter además átomos de carbono asimétricos. Se da por supuesto que la presente invención incluye todos los estereoisómeros individuales de los grupos de cabeza y las mezclas de los mismos.

5

En particular, estos grupos de cabeza HG son:



10

Se da por supuesto además que todas las formas de ejecución de la invención aquí descritas pueden combinarse entre sí.

En ciertas formas de ejecución, R^1 tiene el significado definido antes.

15

En ciertas formas de ejecución, R^1 es alquilo C_{1-12} sin sustituir o sustituido por uno o más halógeno, hidroxilo, ciano o alcoxi C_{1-12} . En ciertas formas de ejecución, R^1 es alquilo C_{1-12} sin sustituir o sustituido por uno o más halógeno, hidroxilo o alcoxi C_{1-12} .

20

En ciertas formas de ejecución, R^1 es cicloalquilo C_{3-7} sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre B, dicho B es oxo, halógeno, OH, alquilo C_{1-7} o alcoxi C_{1-7} . En ciertas formas de ejecución, R^1 es cicloalquilo C_{3-7} .

25

En ciertas formas de ejecución, R^1 es heterocicloalquilo de 4-7 eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre O, N y S, dicho heterocicloalquilo está sin sustituir o sustituido por uno o más B y B es oxo, halógeno, OH, alquilo C_{1-7} o alcoxi C_{1-7} . En ciertas formas de ejecución, el heterocicloalquilo de 4-7 eslabones contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre O y S, con preferencia un O, dicho heterocicloalquilo está sin sustituir o sustituido por uno o más oxo, halógeno, OH, alquilo C_{1-7} o alcoxi C_{1-7} . En ciertas formas de ejecución, el heterocicloalquilo es el oxetanilo o el tetrahidropiranilo.

30

En ciertas formas de ejecución, R^1 es alquilo C_{1-12} sin sustituir o sustituido por uno o más halógeno, hidroxilo o alcoxi C_{1-12} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocicloalquilo de 4-7 eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre O y S, con preferencia un O, dicho heterocicloalquilo está sin sustituir o sustituido por uno o más oxo, halógeno, OH, alquilo C_{1-7} o alcoxi C_{1-7} , está con preferencia sin sustituir.

35

En ciertas formas de ejecución, R^1 es $-CF_3$, $-CH(CH_3)CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)CH_2F$, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-CH(CH_3)CH_2OMe$, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, etilo, i-propilo, metilo, oxetanilo, sec-butilo, t-butilo o tetrahidropiranilo.

40

En ciertas formas de ejecución, R^1 es alquilo C_{1-12} o cicloalquilo C_{3-7} .

En ciertas formas de ejecución, R^1 es i-propilo, ciclobutilo o ciclopentilo.

- En ciertas formas de ejecución, R¹ es alquilo C₁₋₁₂ sin sustituir.
- En ciertas formas de ejecución, R¹ es metilo.
- 5 En ciertas formas de ejecución, R¹ es etilo.
- En ciertas formas de ejecución, R¹ es isopropilo.
- 10 En ciertas formas de ejecución, R¹ es sec-butanilo.
- En ciertas formas de ejecución, R¹ es t-butanilo.
- En ciertas formas de ejecución, R¹ es alquilo C₁₋₁₂ sustituido por uno o más halógenos.
- 15 En ciertas formas de ejecución, R¹ es CF₃.
- En ciertas formas de ejecución, R¹ es CH(CH₃)CH₂CF₃.
- 20 En ciertas formas de ejecución, R¹ es -CH(CH₃)CH₂CF₃.
- En ciertas formas de ejecución, R¹ es alquilo C₁₋₁₂ sustituido por uno o más hidroxilo.
- En ciertas formas de ejecución, R¹ es -CH(CH₃)CH₂OH.
- 25 En ciertas formas de ejecución, R¹ es alquilo C₁₋₁₂ sustituido por uno o más alcoxi C₁₋₁₂.
- En ciertas formas de ejecución, R¹ es -CH(CH₃)CH₂OH.
- 30 En ciertas formas de ejecución, R¹ es cicloalquilo C₃₋₇.
- En ciertas formas de ejecución, R¹ es ciclobutilo.
- En ciertas formas de ejecución, R¹ es ciclohexilo.
- 35 En ciertas formas de ejecución, R¹ es ciclopentilo.
- En ciertas formas de ejecución, R¹ es heterocicloalquilo de 4-7 eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre O y S, con preferencia un O, dicho heterocicloalquilo está sin sustituir.
- 40 En ciertas formas de ejecución, R¹ es oxetanilo.
- En ciertas formas de ejecución, R¹ es tetrahidropiranilo.
- 45 En ciertas formas de ejecución, R² tiene el significado definido antes.
- En ciertas formas de ejecución, R² es H, alquilo C₁₋₁₂ sin sustituir o sustituido por uno o más OH, -(CH₂)_q-R^a, en el que R^a es fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones y q es el número 1, 2, 3 ó 4, -C(O)-alquilo C₁₋₁₂, en el que alquilo está sin sustituir o sustituido por uno o más OH, -C(O)(CH₂)_qOC(O)-alquilo C₁₋₁₂, en el que q es el número 1, 2, 3 ó 4, -C(O)O-alquilo C₁₋₁₂, -S(O)₂-alquilo C₁₋₁₂ o -S(O)₂NRⁱRⁱⁱ, en el que Rⁱ y Rⁱⁱ con independencia entre sí son H o alquilo C₁₋₁₂.
- 50 En ciertas formas de ejecución, R² es alquilo C₁₋₁₂.
- 55 En ciertas formas de ejecución, R² es 2-hidroxi-etilo, -C(O)CH₂OC(O)metilo, -C(O)hidroximetilo, -C(O)metilo, -C(O)O-t-butilo, -CH₂-piridin-2-ilo, H, i-propilo, metilo, -S(O)₂metilo o -S(O)₂N(metilo)₂.
- 60 En ciertas formas de ejecución, R² es H. De este modo se forma la base libre o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable con un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo con ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares. Son preferidas la base libre y la sal clorhidrato.
- 65 En ciertas formas de ejecución, R² es alquilo C₁₋₁₂ sin sustituir o sustituido por uno o más OH, halógeno, ciano o alcoxi C₁₋₁₂. En ciertas formas de ejecución, R² es alquilo C₁₋₁₂, sin sustituir o sustituido por uno o más OH.
- En ciertas formas de ejecución, R² es alquilo C₁₋₁₂ sin sustituir.

En ciertas formas de ejecución, R² es metilo.

En ciertas formas de ejecución, R² es isopropilo.

5 En ciertas formas de ejecución, R² es alquilo C₁₋₁₂, sustituido por uno o más OH.

En ciertas formas de ejecución, R² es 2-hidroxi-etilo.

10 En ciertas formas de ejecución, R² es -(CH₂)_q-R^a, en el que R^a es fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, cada uno de ellos está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes elegidos con independencia entre A, y A es halógeno, ciano, OH, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇ o alcoxi C₁₋₇; y q es el número 1, 2, 3 ó 4, con preferencia el 1. En ciertas formas de ejecución, R² es -(CH₂)_q-R^a, en el que R^a es fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones y q es el número 1, 2, 3 ó 4, con preferencia el 1. En ciertas formas de ejecución, R² es -CH₂-piridinilo o bencilo, con preferencia R² es -CH₂-piridin-2-ilo.

15 En ciertas formas de ejecución, R² es -C(O)-alquilo C₁₋₁₂, dicho alquilo está sin sustituir o sustituido por uno o más OH, halógeno, ciano o alcoxi C₁₋₁₂. En ciertas formas de ejecución, R² es -C(O)-alquilo C₁₋₁₂, dicho alquilo está sin sustituir o sustituido por uno o más OH.

20 En ciertas formas de ejecución, R² es -C(O)hidroximetilo.

En ciertas formas de ejecución, R² es -C(O)metilo.

25 En ciertas formas de ejecución, R² es -C(O)(CH₂)_qOC(O)-alquilo C₁₋₁₂, en el que q es el número 1, 2, 3 ó 4, con preferencia el 1.

En ciertas formas de ejecución, R² es -C(O)CH₂OC(O)metilo.

30 En ciertas formas de ejecución, R² es -C(O)O-alquilo C₁₋₁₂, dicho alquilo está sin sustituir o sustituido por uno o más OH, halógeno, ciano o alcoxi C₁₋₁₂. En ciertas formas de ejecución, R² es -C(O)O-alquilo C₁₋₁₂.

En ciertas formas de ejecución, R² es -C(O)O-t-butilo.

35 En ciertas formas de ejecución, R² es -S(O)₂-alquilo C₁₋₁₂.

40 En ciertas formas de ejecución, R² es -S(O)₂NRⁱRⁱⁱ, en el que Rⁱ y Rⁱⁱ con independencia entre sí son H, alquilo C₁₋₁₂, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre N, O y S, dicho heterocicloalquilo está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre B, y B es oxo, halógeno, OH, alquilo C₁₋₇ o alcoxi C₁₋₇. En ciertas formas de ejecución, R² es -S(O)₂NRⁱRⁱⁱ, en el que Rⁱ y Rⁱⁱ con independencia entre sí son H o alquilo C₁₋₁₂, con preferencia alquilo C₁₋₁₂.

En ciertas formas de ejecución, R² es -S(O)₂metilo.

45 En ciertas formas de ejecución, -S(O)₂N(metilo)₂.
R² es H,

alquilo C₁₋₁₂, sin sustituir o sustituido por uno o más OH,

-(CH₂)_q-R^a, en el que R^a es fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones y q es el número 1, 2, 3 ó 4, con preferencia el 1,

50 -C(O)-alquilo C₁₋₁₂, dicho alquilo está sin sustituir o sustituido por uno o más OH,

-C(O)(CH₂)_qOC(O)-alquilo C₁₋₁₂, en el que q es el número 1, 2, 3 ó 4, con preferencia el 1,

-C(O)O-alquilo C₁₋₁₂,

-S(O)₂-alquilo C₁₋₁₂,

-S(O)₂NRⁱRⁱⁱ, en el que Rⁱ y Rⁱⁱ con independencia entre sí son H o alquilo C₁₋₁₂, con preferencia alquilo C₁₋₁₂.

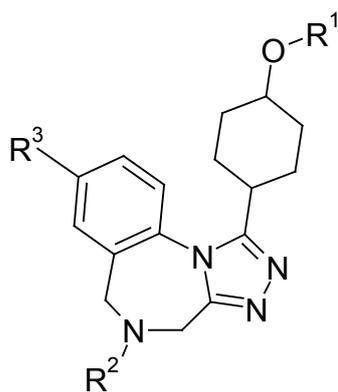
55

En ciertas formas de ejecución, R³ es Cl o F.

En cierta forma de ejecución, R³ es Cl.

60 En cierta forma de ejecución, R³ es F.

En cierta forma de ejecución de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula I



en la que

R¹ es alquilo C₁₋₁₂, sin sustituir o sustituido por uno o más halógeno, hidroxilo o alcoxi C₁₋₁₂,

cicloalquilo C₃₋₇,

heterocicloalquilo de 4-7 eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre O y S, con preferencia un O, dicho heterocicloalquilo está sin sustituir o sustituido por uno o más oxo, halógeno, OH, alquilo C₁₋₇ o alcoxi C₁₋₇, con preferencia sin sustituir,

R² es H,

alquilo C₁₋₁₂, sin sustituir o sustituido por uno o más OH,

-(CH₂)_q-R^a, en el que R^a es fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones y q es el número 1, 2, 3 ó 4, con preferencia el 1,

-C(O)-alquilo C₁₋₁₂, dicho alquilo está sin sustituir o sustituido por uno o más OH,

-C(O)(CH₂)_qOC(O)-alquilo C₁₋₁₂, en el que q es el número 1, 2, 3 ó 4, con preferencia el 1,

-C(O)O-alquilo C₁₋₁₂,

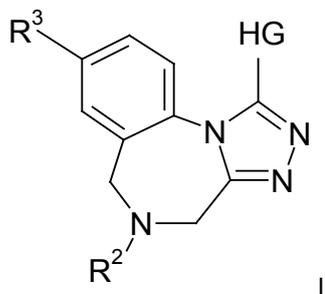
-S(O)₂-alquilo C₁₋₁₂,

-S(O)₂NRⁱ, en el que Rⁱ y Rⁱⁱ con independencia entre sí son H o alquilo C₁₋₁₂, con preferencia alquilo C₁₋₁₂,

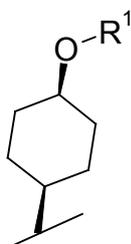
R³ es Cl o F,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

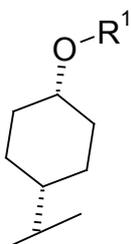
En cierta forma de ejecución de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula I' del subgrupo de la fórmula I'



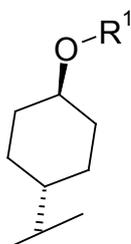
en la que HG se elige entre:



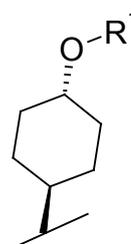
HG-1



HG-2



HG-3

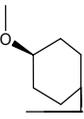
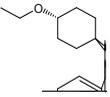
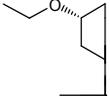
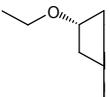
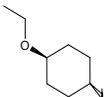
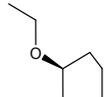
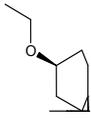
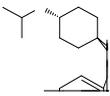
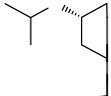
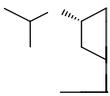
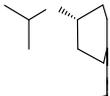
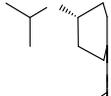
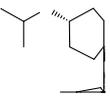
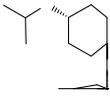
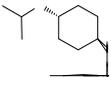


HG-4

y R¹, R² y R³ tienen los significados definidos antes, incluidas todas las combinaciones de los mismos.

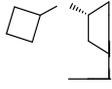
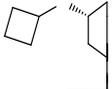
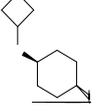
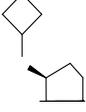
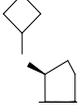
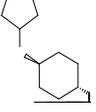
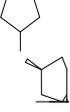
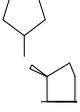
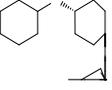
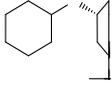
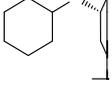
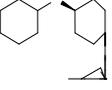
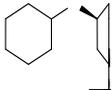
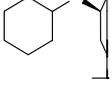
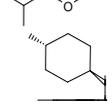
En la parte experimental y en la siguiente tabla se presentan ejemplos de compuestos según la invención.

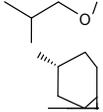
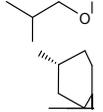
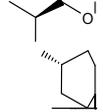
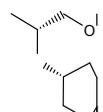
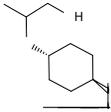
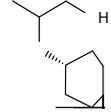
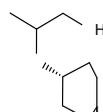
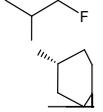
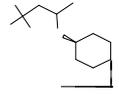
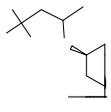
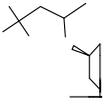
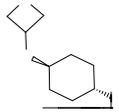
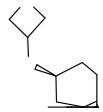
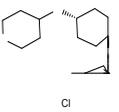
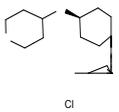
ES 2 391 374 T3

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
1		2		3	
4		5		6	
7		8		9	
10		11		12	
13		14		15	

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
16	 I	17	 H	18	 Cl
19		20	 H	21	 F
22	 Cl	23	 H	24	 Cl
25	 Cl	26	 H	27	 Cl
28	 Cl	29	 Cl	30	 Cl

ES 2 391 374 T3

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
31	 H	32	 Cl	33	 Cl
34	 H	35	 Cl	36	 Cl
37	 H	38	 Cl	39	 Cl
40	 H	41	 Cl	42	 Cl
43	 H	44	 Cl	45	 Cl

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
46		47		48	
49		50		51	
52		53		54	
55		56		57	
58		59		60	

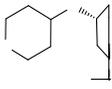
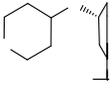
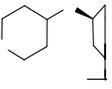
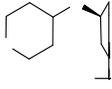
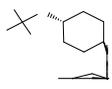
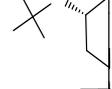
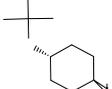
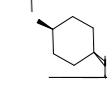
Ej.	Estructura	Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
61	 H	62	 Cl	63	 H
64	 Cl	65	 Cl	66	 H
67	 Cl	68	 Cl	69	 Cl

Tabla 2: estructuras de compuestos de ejemplos seleccionados

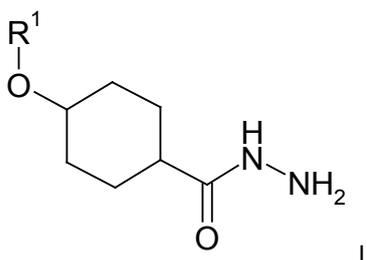
- Los compuestos preferidos de la invención se describen en los ejemplos. Son especialmente preferidos:
- 5 trans-8-cloro-1-(4-etoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo;
 - trans-8-cloro-1-(4-etoxi-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno;
 - trans-8-cloro-1-(4-isopropoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo;
 - trans-8-cloro-1-(4-isopropoxi-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno;
 - trans-8-cloro-1-(4-isopropoxi-ciclohexil)-5-metanosulfonyl-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno;
 - 10 trans-2-[8-cloro-1-(4-isopropoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-il]-etanol;
 - trans-8-cloro-1-(4-isopropoxi-ciclohexil)-5-isopropil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno;
 - dimetilamida del ácido trans-8-cloro-1-(4-isopropoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-sulfónico;
 - trans-8-cloro-1-(4-isopropoxi-ciclohexil)-5-piridin-2-ilmetil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno;
 - trans-acetato de 2-[8-cloro-1-(4-isopropoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-il]-2-oxo-etilo;
 - 15 trans-1-[8-cloro-1-(4-isopropoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-il]-2-hidroxi-etanona;
 - trans-1-[8-cloro-1-(4-isopropoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-il]-etanona;
 - trans-8-fluor-1-(4-isopropoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo;
 - cis-8-cloro-1-(4-isopropoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo;
 - (RS)-trans-1-(4-sec-butoxi-ciclohexil)-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo;
 - (RS)-trans-1-(4-sec-butoxi-ciclohexil)-8-cloro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno, clorhidrato;
 - 20 (RS)-trans-1-(4-sec-butoxi-ciclohexil)-8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno;
 - (+)-trans-1-(4-sec-butoxi-ciclohexil)-8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno;
 - (-)-trans-1-(4-sec-butoxi-ciclohexil)-8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno;
 - trans-8-cloro-1-(4-ciclobutoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo;
 - 25 trans-8-cloro-1-(4-ciclobutoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno, clorhidrato;
 - trans-8-cloro-1-(4-ciclobutoxi-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno;

- cis-8-cloro-1-(4-ciclobutoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo;
 cis-8-cloro-1-(4-ciclobutoxi-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno;
 trans-8-cloro-1-(4-ciclopentiloxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo;
 trans-8-cloro-1-(4-ciclopentiloxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno, clorhidrato;
- 5 trans-8-cloro-1-(4-ciclopentiloxi-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno;
 trans-8-cloro-1-(4-ciclohexiloxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo;
 trans-8-cloro-1-(4-ciclohexiloxi-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno;
 (RS)-trans-8-cloro-1-[4-(2-metoxi-1-metil-etoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato
 de tert-butilo;
- 10 (RS)-trans-8-cloro-1-[4-(2-metoxi-1-metil-etoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno;
 (-)-trans-8-cloro-1-[4-(2-metoxi-1-metil-etoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno;
 (RS)-trans-8-cloro-1-[4-(2-hidroxi-1-metil-etoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato
 de tert-butilo;
- (RS)-trans-8-cloro-1-[4-(2-fluor-1-metil-etoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno;
- 15 (RS)-trans-8-cloro-1-[4-(3,3,3-trifluor-1-metil-propoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carbo-
 xilato de tert-butilo;
 (RS)-trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(3,3,3-trifluor-1-metil-propoxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]-
 azuleno;
- trans-8-cloro-1-[4-(oxetan-3-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo;
- 20 trans-8-cloro-1-[4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-
 butilo;
 cis-8-cloro-1-[4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-
 butilo o
 trans-1-(4-tert-butoxi-ciclohexil)-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo.
- 25 Son especialmente preferidos el trans-8-cloro-1-(4-isopropoxi-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-
 benzo[e]azuleno, el trans-8-cloro-1-(4-ciclobutoxi-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]-
 azuleno o el trans-8-cloro-1-(4-ciclopentiloxi-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno.
- 30 Es muy especialmente preferido el trans-8-cloro-1-(4-ciclopentiloxi-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-
 tetraaza-benzo[e]azuleno.
- Una cierta forma de ejecución consiste en un compuesto descrito en una cualquiera de las formas de ejecución que
 puede obtenerse por un proceso aquí descrito.
- 35 Una cierta forma de ejecución consiste en un compuesto descrito en una cualquiera de las formas de ejecución, si
 se obtiene por un proceso aquí descrito.
- Una cierta forma de ejecución consiste en un compuesto descrito en una cualquiera de las formas de ejecución para
 el uso como sustancia terapéuticamente activa.
- 40 Una cierta forma de ejecución consiste en un compuesto descrito en una cualquiera de las formas de ejecución para
 el uso en la prevención o el tratamiento de la dismenorrea, disfunción sexual masculina o femenina, hipertensión,
 fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, ansiedad,
 trastornos depresivos, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia y
 comportamiento agresivo.
- 45 Cierta forma de ejecución de la invención consiste en una composición farmacéutica que contiene un compuesto
 descrito en una cualquiera de las formas de ejecución.
- 50 Cierta forma de ejecución de la invención consiste en una composición farmacéutica que contiene un compuesto
 descrito en una cualquiera de las formas de ejecución, que es útil para la prevención o el tratamiento de la
 dismenorrea, disfunción sexual masculina o femenina, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de
 vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, ansiedad, trastornos depresivos, trastorno obsesivo-compulsivo,
 trastornos del espectro autista, esquizofrenia y comportamiento agresivo.
- 55 Cierta forma de ejecución de la invención consiste en el uso de un compuesto descrito en una cualquiera de las
 formas de ejecución para la fabricación de un medicamento.
- 60 Cierta forma de ejecución de la invención consiste en el uso de un compuesto descrito en una cualquiera de las
 formas de ejecución para la fabricación de un medicamento, dicho medicamento es útil para la prevención o el
 tratamiento de la dismenorrea, disfunción sexual masculina o femenina, hipertensión, fallo cardíaco crónico,
 secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, ansiedad, trastornos depresivos,
 trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia y comportamiento agresivo.

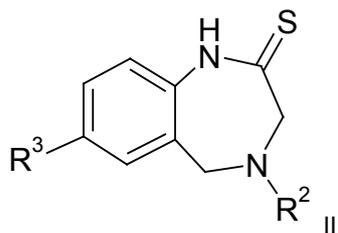
Cierta forma de ejecución de la invención consiste en el uso de un compuesto descrito en una cualquiera de las formas de ejecución para la prevención o el tratamiento de la dismenorrea, disfunción sexual masculina o femenina, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, ansiedad, trastornos depresivos, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia y comportamiento agresivo.

Cierta forma de ejecución de la invención consiste en un método para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la dismenorrea, disfunción sexual masculina o femenina, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, ansiedad, trastornos depresivos, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia y comportamiento agresivo, dicho método consiste en administrar un compuesto definido en una cualquiera de las formas de ejecución a un ser humano o a un animal.

En cierta forma de ejecución, los compuestos de la fórmula (I) de la invención pueden obtenerse con arreglo a un proceso que consta del paso de reacción un compuesto de la fórmula (II)

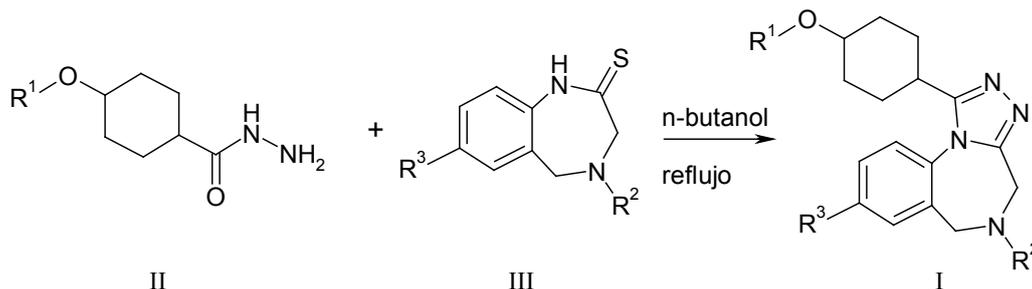


con un compuesto de la fórmula (III)



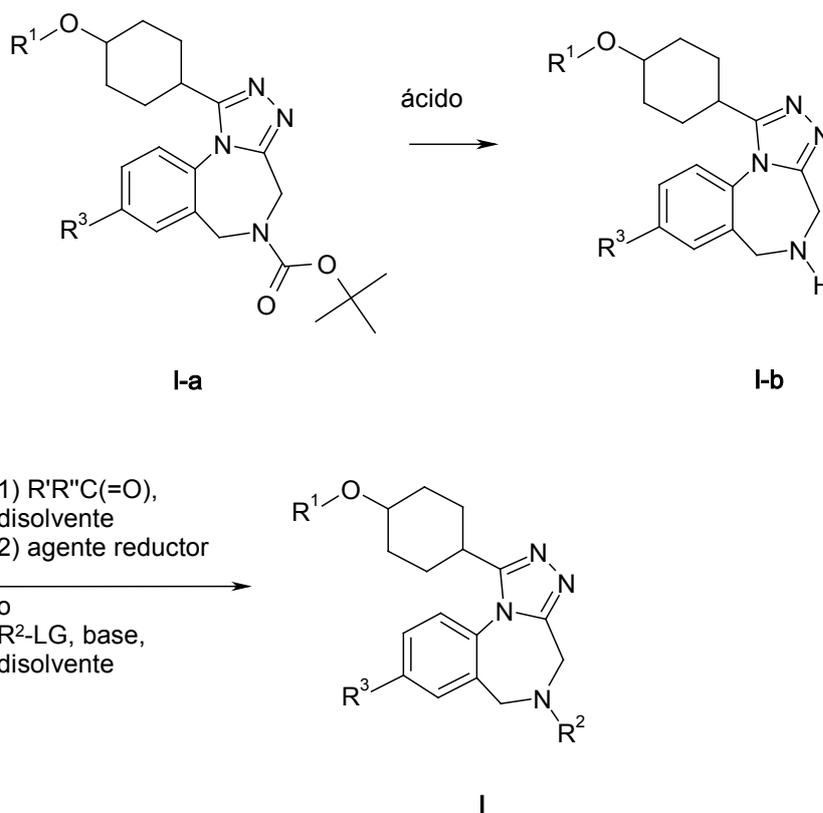
para obtener un compuesto de la fórmula (I), en la que R¹, R² y R³ tienen los significados definidos anteriormente para la fórmula (I).

Los procesos se describen con mayor detalle en los siguientes esquemas y procedimientos generales de A a I.



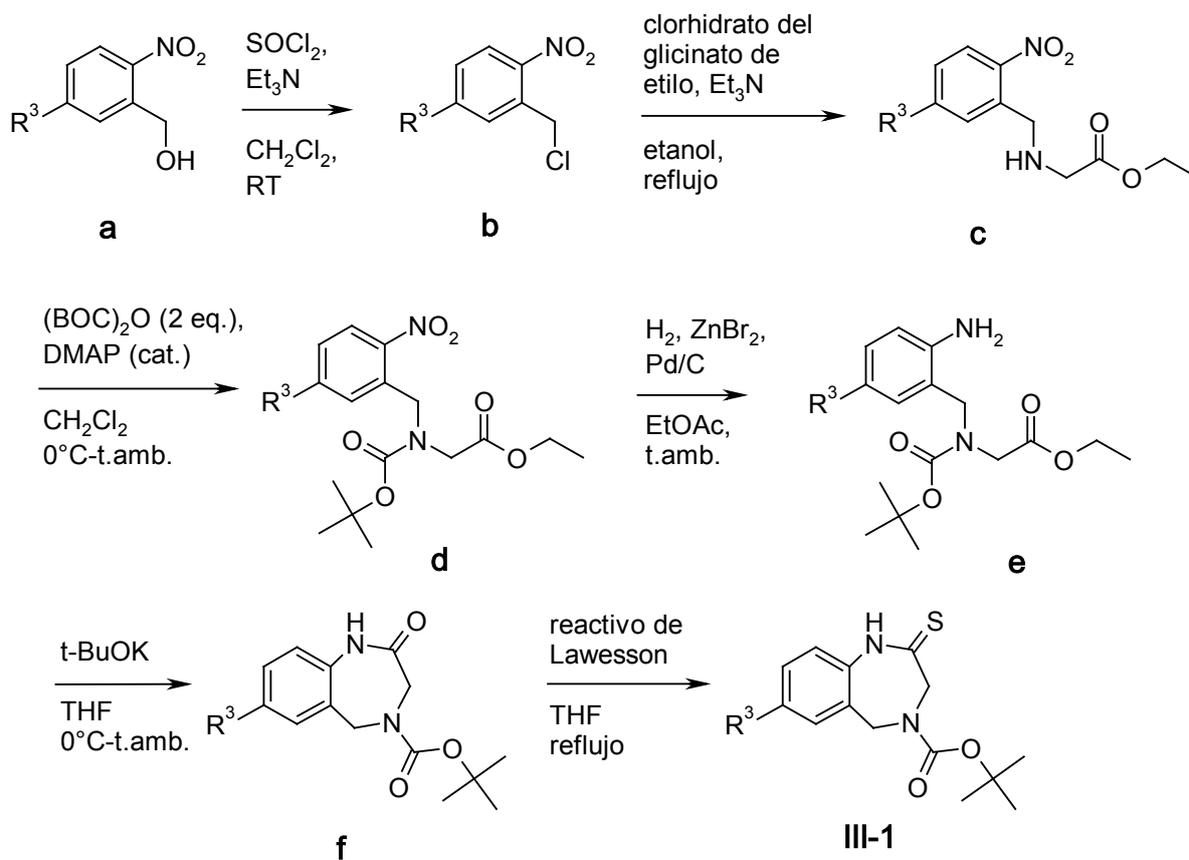
Esquema 1: esquema general A

Los compuestos de la fórmula (I) pueden obtenerse por condensación térmica de un derivado hidrazida de la fórmula (II) y un derivado tiolactama de la fórmula (III). Las síntesis de los compuestos de la fórmula (II) se describen en los siguientes esquemas generales D-I. Los compuestos de la fórmula (III) pueden obtenerse con arreglo al esquema general C descrito a continuación. El esquema general A se ilustra seguidamente con más detalle con el procedimiento general IV.



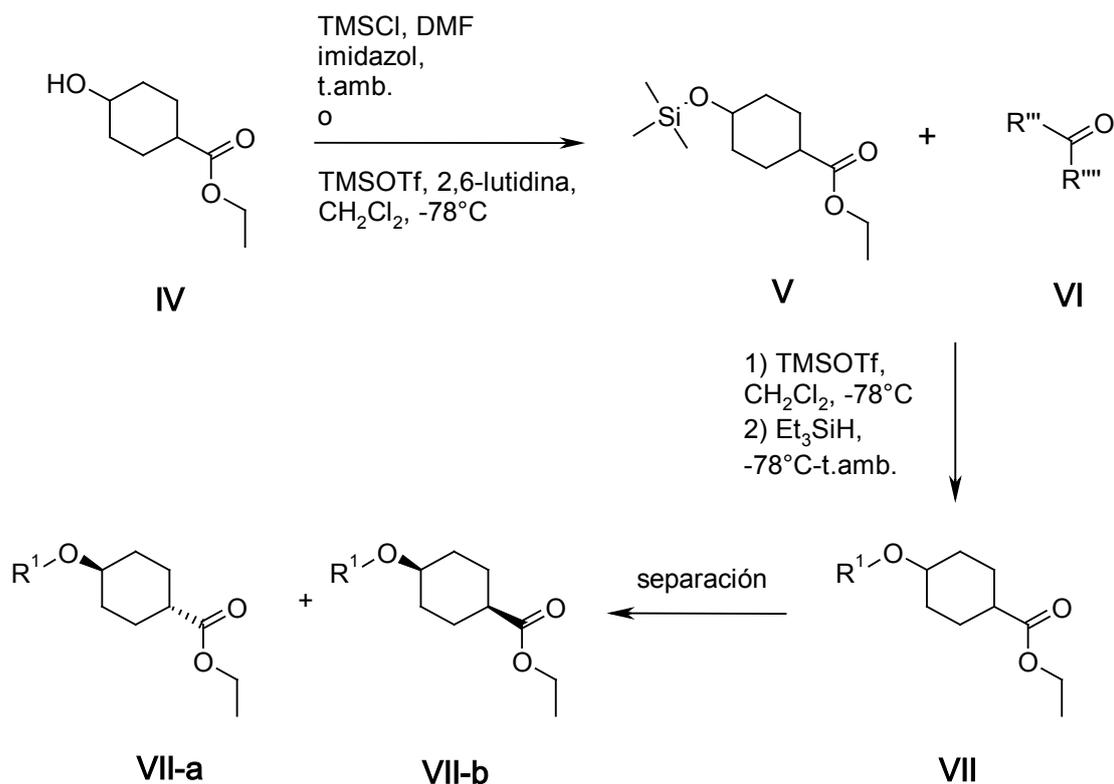
Esquema 2: esquema general B

- Los compuestos de la fórmula (I), en los que R^2 es diferente de H, pueden obtenerse a partir de compuestos de la fórmula (I-b) (compuestos de la fórmula (I), en la que R^2 es H) con arreglo a métodos ya conocidos de la técnica, p.ej. tratando un compuesto de la fórmula (I-b) con una base inorgánica, por ejemplo una sal carbonato o una base orgánica, por ejemplo una amina terciaria y un reactivo electrófilo $\text{R}^2\text{-LG}$ (en el que LG es un grupo saliente, p.ej. halógeno o sulfonilo), que es un producto comercial o un compuesto que puede obtenerse por métodos y materiales de partida bien conocidos en la química orgánica. Como alternativa, los compuestos de la fórmula (I) pueden obtenerse por alquilación reductora tratando sucesivamente un compuesto de la fórmula (I-b) con una cetona o aldehído y un agente reductor apropiado, p.ej. un derivado borhidruro, por ejemplo borhidruro sódico, cianoborhidruro sódico o triacetoxiborhidruro sódico. Los compuestos de la fórmula (I-b) pueden obtenerse por eliminación del sustituyente R^2 del compuesto de la fórmula I aplicando métodos ya conocidos de química orgánica. Los compuestos de la fórmula (I-b) se obtienen de modo conveniente en forma de sal o de base libre por separación en medio básico acuoso y tratamiento de los compuestos de la fórmula (I-a) (compuestos de la fórmula (I), en la que R^2 es tert-butoxicarbonilo) con un ácido en un disolvente apropiado, p.ej. ácido metanosulfónico en diclorometano o tetrahidrofurano o ácido clorhídrico en metanol. El siguiente esquema general B se ilustra con mayor detalle con los procedimientos generales V y VI.



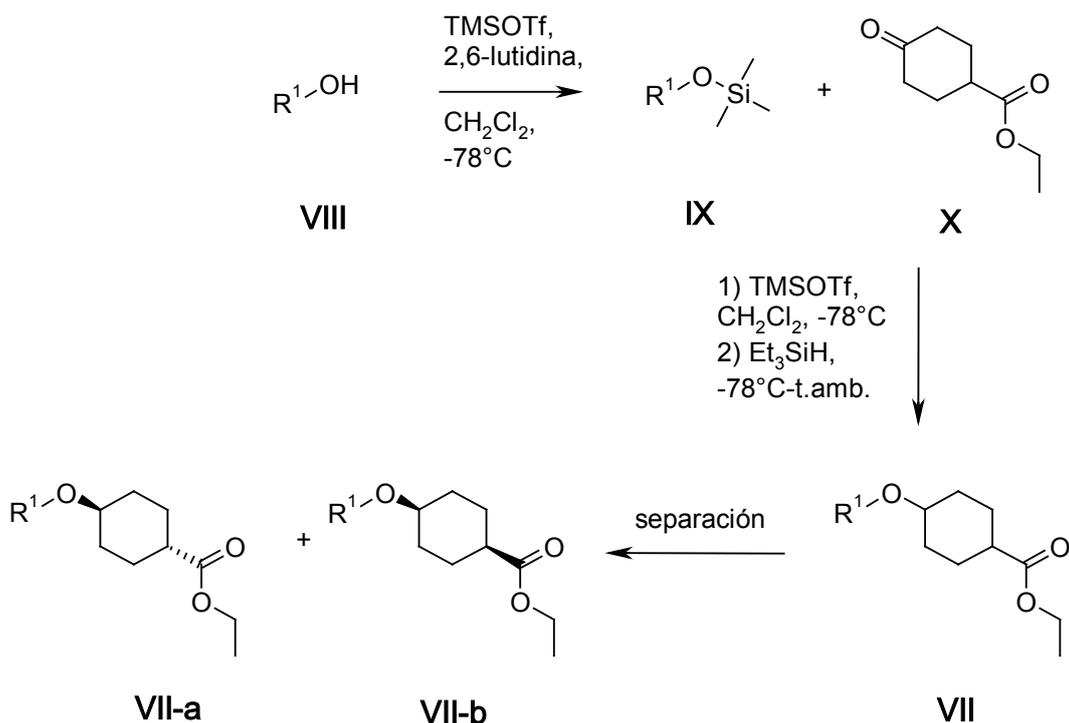
Esquema 3: esquema general C

- 5 Los derivados tiolactama de la fórmula (III-1) (compuestos de la fórmula (III), en la que R^2 es tert-butoxicarbonilo) pueden obtenerse del modo siguiente: la transformación de un alcohol 2-nitrobenílico de la fórmula (a) en un cloruro benílico de la fórmula (b) puede efectuarse con un reactivo clorante, por ejemplo el cloruro de tionilo en presencia de una base amina terciaria orgánica. Por alquilación de un compuesto de la fórmula (b) con el clorhidrato del glicinato de etilo en presencia de una base amina terciaria orgánica y por protección del N del compuesto resultante de la fórmula (c) empleando el dicarbonato de di-tert-butilo y una cantidad catalíticamente suficiente de 4-N,N-dimetilaminopiridina se obtienen los compuestos de la fórmula (d). El grupo nitro puede reducirse selectivamente por hidrogenación con paladio sobre carbón, que se ha tratado previamente con un haluro de cinc, por ejemplo el bromuro de cinc, para formar los compuestos intermedios anilina de la fórmula (e). La ciclación a lactamas de la fórmula (f) se consigue tratando los compuestos de la fórmula (e) con una base idónea, p.ej. tert-butóxido potásico, en tetrahidrofurano. Se obtiene un derivado tiolactama de la fórmula (III-1) tratando un compuesto de la fórmula (f) con el reactivo de Lawesson (1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro de 2,4-bis-(4-metoxifenilo)) o pentasulfuro de fósforo a temperatura elevada.



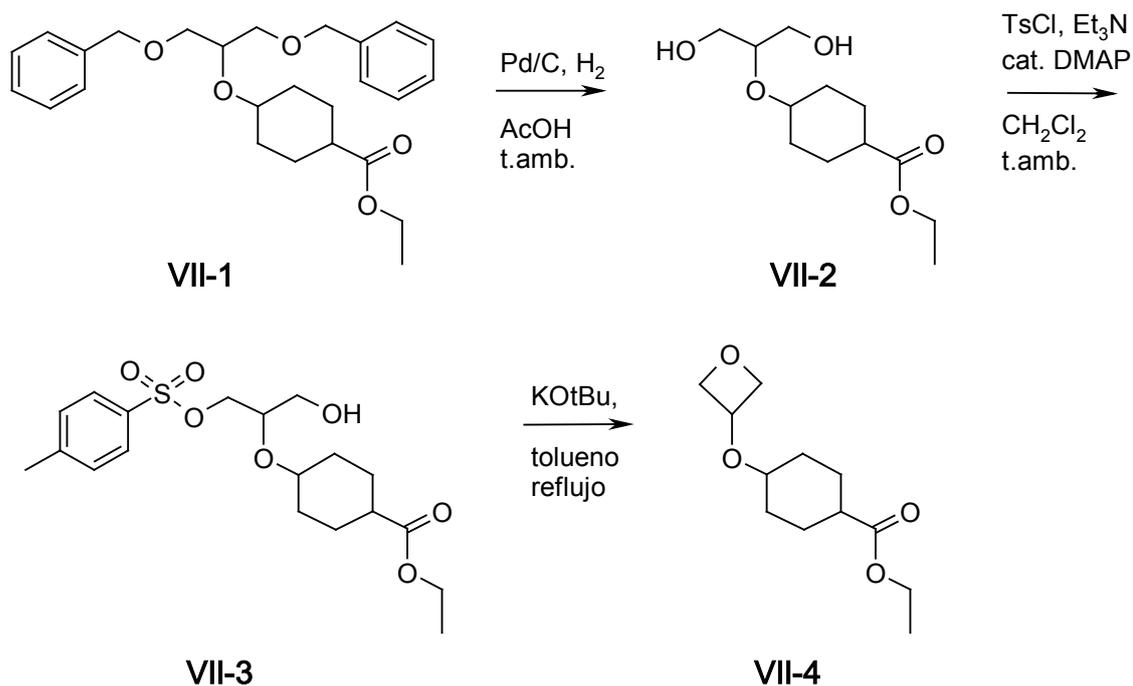
Esquema 4: esquema general D

- 5 Los derivados 4-alcóxi-ciclohexanocarboxilato de la fórmula (VII) se obtienen por eterificación reductora del modo siguiente: se convierte el 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de etilo (IV) en el 4-trimetilsilaniloxi-ciclohexanocarboxilato de etilo (V) por métodos de O-sililación ya conocidos en química orgánica, p.ej. por tratamiento con un agente sililante del tipo cloruro de trimetilsililo o triflato de trimetilsililo, en presencia de una base del tipo imidazol o 2,6-lutidina, en un reactivo idóneo, por ejemplo la N,N-dimetilformamida o el diclorometano. Por tratamiento sucesivo del
- 10 4-trimetilsilaniloxi-ciclohexanocarboxilato de etilo (V) y una cetona o aldehído de la fórmula (VI) con triflato de trimetilsililo en diclorometano y un agente reductor, por ejemplo trietilsilano, se obtienen los derivados 4-alcóxi-ciclohexanocarboxilato de la fórmula (VII). Los compuestos de la fórmula (VII) se obtienen habitualmente en forma de mezcla de isómeros cis y trans, que en algunos casos pueden separarse por cromatografía, obteniéndose el trans-4-alcóxi-ciclohexanocarboxilato de la fórmula (VII-a) y el cis-4-alcóxi-ciclohexanocarboxilato de la fórmula (VII-b) puros. A continuación se ilustra el esquema general D con el procedimiento general I.
- 15



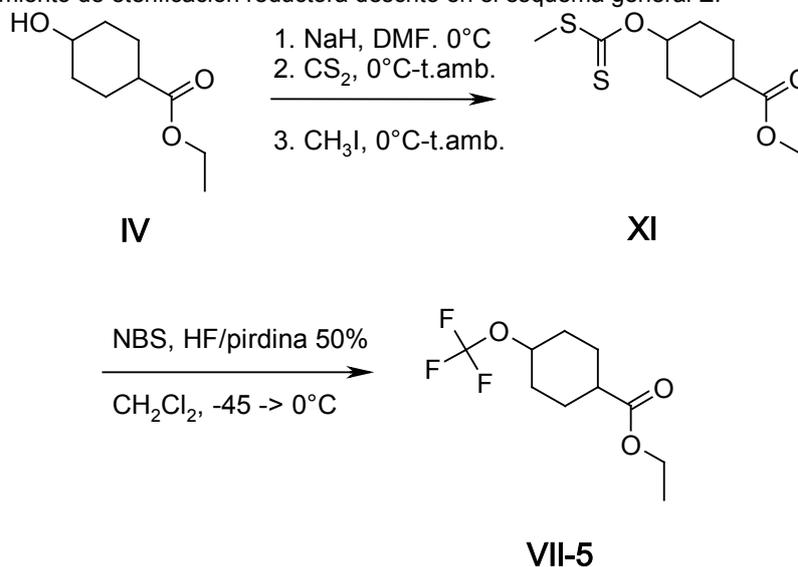
Esquema 5: esquema general E

- 5 Como alternativa, los derivados 4-alcóxi-ciclohexanocarboxilato de la fórmula (VII) pueden obtenerse por eterificación reductora del modo siguiente: por tratamiento sucesivo de un alcóxi-trimetil-silano de la fórmula (IX) y 4-ciclohexanonacarboxilato de etilo (X) con triflato de trimetilsililo en diclorometano y un agente reductor, por ejemplo trietilsilano, se obtienen los derivados 4-alcóxi-ciclohexanocarboxilato de la fórmula (VII). Los compuestos de la fórmula (VII) se obtienen habitualmente en forma de mezcla de isómeros cis y trans, que en algunos casos pueden
- 10 separarse por cromatografía, obteniéndose el trans-4-alcóxi-ciclohexanocarboxilato de la fórmula (VII-a) y el cis-4-alcóxi-ciclohexanocarboxilato de la fórmula (VII-b) puros. Los derivados alcóxi-trimetil-silano de la fórmula (IX) son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse aplicando métodos de O-sililación ya conocidos en química orgánica, p.ej. tratando un alcohol de la fórmula general (VIII) con un agente sililante del tipo cloruro de trimetilsililo o triflato de trimetilsililo en presencia de una base del tipo imidazol o 2,6-lutidina, en un disolvente
- 15 adecuado, por ejemplo N,N-dimetilformamida o diclorometano. Como alternativa, los derivados alcóxi-trimetil-silano de la fórmula (IX) pueden obtenerse "in situ" sin aislamiento antes del paso de la eterificación reductora con 4-ciclohexanonacarboxilato de etilo (X) tratando un alcohol de la fórmula general (VIII) con triflato de trimetilsililo y 2,6-lutidina en diclorometano. A continuación se ilustra el esquema general E con los procedimientos generales IIA y IIB.



Esquema 6: esquema general F

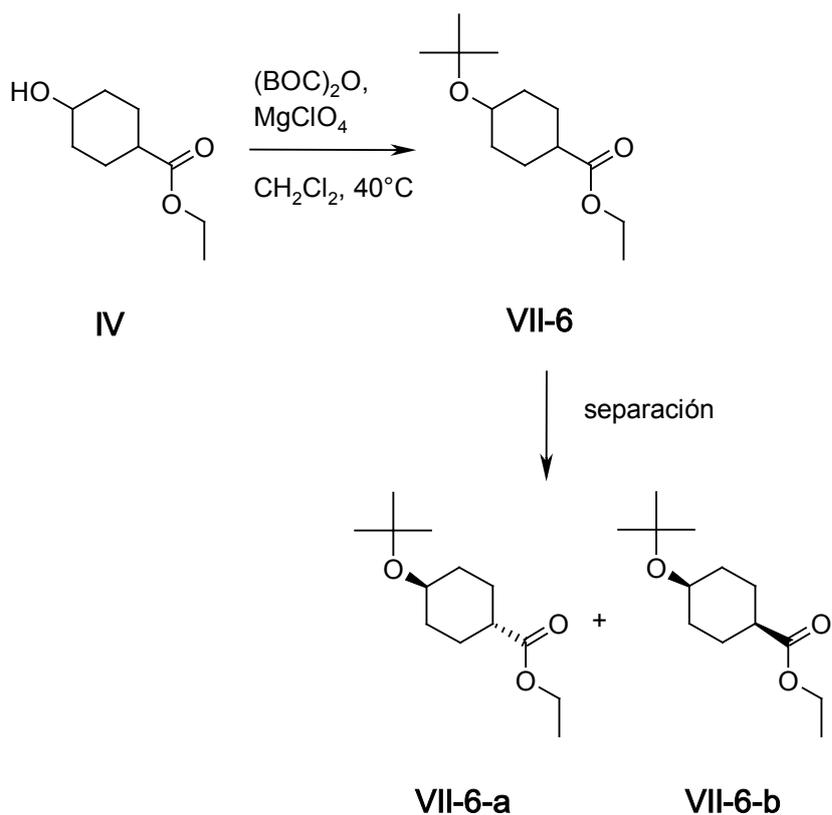
- 5 Los derivados oxetan-3-iloxi de la fórmula (VII-4) pueden obtenerse por tratamiento de los compuestos de la fórmula (VII-3) con *tert*-butóxido potásico en tolueno a reflujo. Se forma el compuesto de la fórmula (VII-3) por monotosilación del derivado dihidroxi de la fórmula (VII-2), que se obtiene por doble O-desbencilación hidrogenolítica del compuesto de la fórmula (VII-1). Puede obtenerse el compuesto de la fórmula (VII-1) a partir del 1,3-dibenciloxi-2-propanol con arreglo a un procedimiento de eterificación reductora descrito en el esquema general E.



10

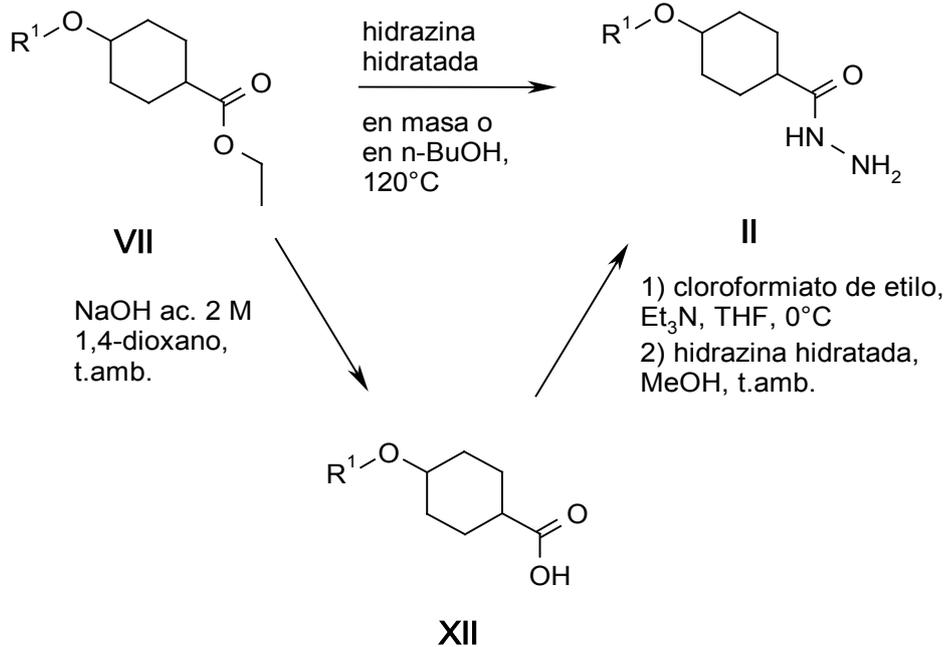
Esquema 7: esquema general G

- 15 Puede obtenerse un 4-trifluormetoxi-ciclohexanocarboxilato de etilo (VII-5) por tratamiento del compuesto intermedio (XI) con N-bromosuccinimida y HF-piridina en diclorometano. Se obtiene el compuesto (XI) es O-desprotonación del 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de etilo con hidruro sódico y posterior adición sucesiva de disulfuro de carbono e yoduro de metilo.



Esquema 8: esquema general H

- 5 Puede separarse el cis/trans-4-tert-butoxi-ciclohexanocarboxilato de etilo (VII-6) tratando el cis/trans-4-hidroxiciclohexanocarboxilato de etilo (IV) con dicarbonato de di-tert-butilo en presencia de cloruro magnésico. Por separación cromatográfica pueden obtenerse el isómero trans puro (VII-6-a) y el isómero cis puro (VII-6-b).



- 10 Esquema 9: esquema general I

Puede convertirse un 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato de la fórmula (VII) en un derivado hidrazida de la fórmula (II) por calentamiento con hidrazina hidratada. Como alternativa, un derivado éster de la fórmula (VII) puede hidrolizarse para formar un derivado ácido carboxílico de la fórmula (XII) empleando una mezcla bifásica de una solución acuosa

de hidróxido sódico o potásico y un disolvente etéreo, por ejemplo el dioxano. Puede obtenerse un derivado hidrazida de la fórmula (II) por activación de un compuesto intermedio ácido de la fórmula (XII), p.ej. con cloroformiato de etilo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo o un reactivo de condensación de péptidos, y posterior condensación con hidrazina. A continuación se ilustra el esquema general I con los procedimientos generales IIIA y IIIB.

Las correspondientes sales farmacéuticamente aceptables formadas por reacción con ácidos pueden obtenerse por métodos estándar que los expertos ya conocen, p.ej. disolviendo el compuesto de la fórmula I en un disolvente apropiado, p.ej. dioxano o THF y añadiendo una cantidad apropiada del ácido correspondiente. Los productos pueden aislarse por filtración o por cromatografía. La conversión de un compuesto de la fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable por reacción con una base puede llevarse a cabo por tratamiento de dicho compuesto con dicha base. Un método posible de formar una sal de este tipo consiste p.ej. en la adición de 1/n equivalentes de una sal básica, p.ej. $M(OH)_n$, en la que M = metal o catión amonio y n = número de aniones hidróxido, a una solución del compuesto en un disolvente apropiado (p.ej. etanol, mezcla de etanol-agua, mezcla de tetrahidrofurano-agua) y eliminar el disolvente por evaporación o liofilización.

En el supuesto de que su obtención no se describa en los ejemplos, los compuestos de la fórmula I y todos los compuestos intermedios pueden obtenerse por métodos similares o por los métodos aquí descritos. Los materiales de partida son productos comerciales, compuestos ya conocidos de la técnica o que pueden obtenerse por métodos ya conocidos de la técnica o similares.

Se podrá apreciar que los compuestos de la fórmula general I de esta invención pueden derivatizarse en sus grupos funcionales para obtener derivados que son capaces de regenerar "in vivo" al compuesto original.

Ensayos farmacológicos

Los compuestos de la presente invención poseen actividad sobre la V1a. Son inhibidores selectivos del receptor de la V1a y, por ello, es probable que tengan un potencial bajo de provocar efectos secundarios no deseados en puntos que no coinciden con la diana. La actividad sobre la V1a puede detectarse del modo descrito a continuación.

Se clona el receptor de la V1a humano mediante PCR-RT a partir de RNA de hígado humano total. Se subclona la secuencia codificadora en un vector de expresión después de una secuenciación para confirmar la identidad de la secuencia amplificada. Se realizan estudios de fijación para demostrar la afinidad de los compuestos de la presente invención con el receptor de la V1a humana. Se preparan membranas celulares de células HEK293 transfectadas transitoriamente con el vector de expresión y se cultivan en fermentadores de 20 litros con arreglo al método siguiente.

Se suspenden de nuevo 50 g de células en 30 ml de un tampón de lisis recién preparado y enfriado con hielo (50 mM HEPES, 1 mM EDTA, 10 mM dicloruro magnésico, ajustado a pH = 7,4 + cóctel completo de inhibidor de proteasa (Roche Diagnostics)). Se homogeneiza en el Polytron durante 1 min y se trata con ultrasonidos sobre hielo durante 2x 2 minutos con una intensidad del 80% (aparato de ultrasonidos de tipo Vibracell). Se centrifuga la mezcla resultante a 500 rpm y 4°C durante 20 min, se rechaza el culote y se centrifuga el líquido sobrenadante a 4°C y 43.000 g durante 1 hora (19.000 rpm). Se suspende de nuevo el culote en 12,5 ml de tampón de lisis + 12,5 ml de sucrosa del 20% y se homogeneiza en un Polytron durante 1-2 min. Se determina la concentración de proteína por el método de Bradford y se guardan partes alícuotas a -80°C hasta el momento del uso. Para los estudios de fijación se mezclan 60 mg de esferillas SPA de silicato de itrio (Amersham) con una parte alícuota de membrana en el tampón de fijación (50 mM Tris, 120 mM cloruro sódico, 5 mM cloruro potásico, 2 mM dicloruro cálcico, 10 mM dicloruro magnésico) durante 15 minutos con agitación. Se añaden a cada hoyo de una placa de 96 hoyos 50 µl de la mezcla de esferillas/membrana, después se añaden 50 µl de vasopresina- H^3 4 nM (American Radiolabeled Chemicals). Para medir la fijación total se añaden 100 µl de tampón de fijación a los hoyos en cuestión, para la fijación no específica se añaden 100 µl de vasopresina 8,4 mM fría y para el compuesto a ensayar 100 µl de una serie de diluciones de cada compuesto en sulfóxido de dimetilo del 2 %. Se incuba la placa a temperatura ambiente durante 1 h, se centrifuga a 1000 g durante 1 min y se hace el recuento en un aparato Packard Top-Count. Se restan las cuentas de fijación no específica de cada hoyo y se normalizan los datos a la fijación específica máxima, que se establece en el 100%. Para calcular los valores de la IC_{50} se ajusta la curva empleando un modelo de regresión no lineal (XLfit) y se calcula el valor K_i con la ecuación de Cheng-Prusoff.

Los siguientes datos representativos demuestran la actividad antagonista de los compuestos de la presente invención contra el receptor de la V1a humana.

Ej.	pKi (hV1a)	Ej.	pKi (hV1a)	Ej.	pKi (hV1a)
1	7,03	24	7,57	47	7,95
2	8,62	25	8,43	48	7,32
3	7,20	26	7,90	49	8,26
4	8,17	27	8,68	50	8,57
5	7,85	28	8,80	51	6,73
6	6,05	29	8,80	52	7,72
7	7,26	30	8,55	53	8,55
8	8,89	31	7,97	54	8,07
9	7,76	32	8,89	55	7,12
10	8,55	33	8,12	56	8,17
11	8,96	34	6,84	57	8,21
12	8,64	35	8,10	58	7,33
13	8,82	36	8,49	59	8,25
14	9,00	37	8,46	60	8,15
15	8,85	38	9,10	61	6,35
16	8,46	39	8,19	62	7,70
17	8,46	40	7,46	63	6,54
18	8,60	41	8,54	64	7,77
19	8,42	42	7,75	65	7,84
20	6,60	43	6,76	66	6,71
21	7,53	44	7,85	67	7,58
22	8,05	45	8,43	68	8,42
23	6,44	46	6,93		

Tabla 3: pKi sobre la V1a humana de compuestos de ejemplos seleccionados

Composiciones farmacéuticas

5

Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables pueden emplearse como medicamentos, p.ej. en forma de preparados farmacéuticos. Los preparados farmacéuticos pueden administrarse por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede realizarse también por vía

10

rectal, p.ej. en forma de supositorios, o parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables pueden procesarse con excipientes inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la fabricación de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Como excipientes pueden utilizarse la lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales, etc., p.ej. para tabletas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los excipientes idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son p.ej. los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos y líquidos, etc.

15

20

Los excipientes idóneos para la fabricación de soluciones y jarabes son p.ej. agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, etc. Los excipientes idóneos para las soluciones inyectables son p.ej. el agua, los alcoholes, los polioles, la glicerina, los aceites vegetales, etc. Los excipientes idóneos para supositorios son p.ej. los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles similitidos y líquidos, etc.

25

Los preparados farmacéuticos pueden contener además conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromas, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Pueden contener también otras sustancias terapéuticamente valiosas.

30

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y, obviamente, deberá ajustarse a los requisitos individuales de cada caso particular. En general, para el caso de la administración puede ser apropiada una dosis diaria de 10 a 1000 mg de un compuesto de general formula I por persona, aunque el límite superior podrá rebasarse si fuera necesario.

35

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

Los ejemplos de composiciones según la invención son los siguientes:

Ejemplo A

Por el método habitual pueden fabricarse tabletas de la siguiente composición:

ingrediente	mg/tableta			
	5	25	100	500
1. compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
2. lactosa	45	105	30	150
3. almidón de maíz	15	6	6	60
4. celulosa microcristalina	34	30	30	450
5. estearato magnésico	1	1	1	1
total	100	167	167	831

5 Tabla 4: composición posible de tableta

Procedimiento de fabricación

1. Se mezclan los ingredientes 1, 2, 3 y 4 y se granulan con agua purificada.
2. Se secan los gránulos a 50°C.
3. Se pasan los gránulos por un molino adecuado.
4. Se añade el ingrediente 5 y se mezcla durante 3 minutos; se comprime en una prensa adecuada.

10

Ejemplo B-1

15 Se fabrican cápsulas de la composición siguiente:

ingrediente	mg/cápsula				
	5	10	25	100	500
1. compuesto de la fórmula I	5	10	25	100	500
2. lactosa	159	155	123	148	-
3. almidón de maíz	25	30	35	40	70
4. talco	10	5	15	10	25
5. estearato magnésico	1	-	2	2	5
total	200	200	200	300	600

Tabla 5: composición posible de ingredientes de una cápsula

Procedimiento de fabricación

1. En un mezclador apropiado se mezclan los ingredientes 1, 2 y 3 durante 30 minutos.
2. Se añaden los ingredientes 4 y 5 y se mezclan durante 3 minutos.
3. Se envasa en cápsulas apropiadas.

20

25 El compuesto de la fórmula I, la lactosa y el almidón de maíz se mezclan en primer lugar en un mezclador y después en una máquina trituradora. Se vuelve a introducir la mezcla en el mezclador, se le añade talco (y estearato magnésico) y se mezclan a fondo. Con una máquina envasadora se envasa la mezcla en cápsulas apropiadas, p.ej. cápsulas de gelatina dura.

25

Ejemplo B-2

30 Se fabrican cápsulas de gelatina blanda de la composición siguiente:

ingrediente	mg/cápsula
compuesto de la fórmula I	5
cera amarilla	8
aceite de soja hidrogenado	8
aceites vegetales parcialmente hidrogenados	34
aceite de soja	110
total	165

Tabla 6: formulación posible de ingredientes de cápsula de gelatina blanda

ingrediente	mg/cápsula
gelatina	75
glicerina del 85 %	32
Karion 83	8 (materia seca)
dióxido de titanio	0,4
óxido de hierro amarillo	1,1
total	116,5

Tabla 7: posible composición de cápsula de gelatina blanda

Procedimiento de fabricación

- 5 Se disuelve el compuesto de la fórmula I en los demás ingredientes fundidos por calentamiento y se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina blanda del tamaño apropiado. Las cápsulas de gelatina blanda ya rellena se tratan con arreglo a los procedimientos habituales.

Ejemplo C

10

Se fabrican supositorios de la composición siguiente:

ingrediente	mg/supositorio
compuesto de la fórmula I	15
masa de supositorio	1285
total	1300

Tabla 8: composición posible de supositorio

- 15 Procedimiento de fabricación

Se funde la masa de supositorio en un recipiente de vidrio o de acero, se mezcla a fondo y se enfría a 45°C. A continuación se le añade el compuesto de la fórmula I en forma finamente pulverizada y se agita para dispersarlo por completo. Se vierte la mezcla en moldes de supositorio del tamaño apropiado, se deja enfriar, se extraen los supositorios de los moldes y se envasan individualmente en papel encerado o en láminas metálicas.

20

Ejemplo D

Se fabrican soluciones inyectables de la composición siguientes:

ingrediente	mg/solución inyectable
compuesto de la fórmula I	3
polietilenglicol 400	150
ácido acético, cantidad suficiente	hasta pH 5,0
agua para soluciones inyectables	hasta 1,0 ml

Tabla 9: posible composición de solución inyectable

25

Procedimiento de fabricación

Se disuelve el compuesto de la fórmula I en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyectables (una parte). Se ajusta el pH a 5,0 con ácido acético. Se ajusta el volumen a 1,0 ml por adición de la cantidad restante de agua. Se filtra la solución, se envasa en viales empleando un exceso apropiado y se esteriliza.

30

Ejemplo E

Se fabrican bolsitas de la composición siguiente:

ingrediente	mg/bolsita
compuesto de la fórmula I	50
lactosa, polvo fino	1015
celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400
carboximetilcelulosa sódica	14
polivinilpirrolidona K 30	10
estearato magnésico	10
aditivos aromatizadores	1
total	2500

35 Tabla 10: posible composición de bolsitas

Procedimiento de fabricación

Se mezcla el compuesto de la fórmula I con la lactosa, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica y se granulan con una mezcla de polivinilpirrolidona y agua. Se mezcla el granulado con estearato magnésico y aditivos aromatizadores y se envasa en bolsitas.

5

Ejemplos

Los siguientes ejemplos 1 – 69 se facilitan para ilustrar de la invención. No deberían tomarse como un límite para el alcance de la invención, sino como meramente representativos de la misma.

- 10 Compuesto intermedio de la fórmula (V)
cis/trans-4-trimetilsilaniloxi-ciclohexanocarboxilato de etilo (2:1)

15 A una solución del cis/trans-4-hidroxíciclohexano-carboxilato de etilo (2:1) (5,0 g, 29 mmoles) e imidazol (4,4 g, 64 mmoles) en N,N-dimetilformamida (90 ml) se le añade a 0-5°C el cloruro de trimetilsililo (4,0 ml, 32 mmoles). Se agita a temperatura ambiente durante 1 h y después se reparte entre éter de metilo y tert-butilo (300 ml) y agua (150 ml). Se separan las fases. Se lava la fase orgánica con dos porciones de 150 ml de agua y una porción de 50 ml de salmuera, se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (6,7 g, 94%) en forma de aceite incoloro. EM m/e = 245 (M+H⁺).

- 20 Compuestos intermedios ésteres 4-alcoxi-ciclohexanocarboxilato de la fórmula (VII)
Eterificación reductora

Procedimiento general I

25 A una solución del cis/trans-4-trimetilsilaniloxiciclohexanocarboxilato de etilo (2:1) en diclorometano (0,1 M) se le añaden sucesivamente a -78°C una cetona o un aldehído de la fórmula (VI) (0,85 eq.) y trifluormetanosulfonato de trimetilsililo (0,10 eq.). Se agita la mezcla reaccionante durante 1 h. Se le añade el trietilsilano (1 eq.), después se retira el baño de enfriamiento y se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente. Se continúa la agitación durante una noche. Se trata la mezcla con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se separan las fases. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash se obtiene un compuesto intermedio éster 4-alcoxi-ciclohexanocarboxilato de la fórmula (VII).

Procedimiento general IIA

35 Se forma "in situ" un compuesto intermedio alcoxi-trimetil-silano de la fórmula (IX) añadiendo a -78°C trifluormetanosulfonato de trimetilsililo (1 eq.) a una solución de un derivado alcohol de la fórmula (VIII) (1 eq.) y 2,6-lutidina (1 eq.) en diclorometano (0,1 M). Después de 1 h se añaden sucesivamente el 4-ciclohexanonacarboxilato de etilo (X) (0,85 eq.) y trifluormetanosulfonato de trimetilsililo (0,1 eq.). Se agita la mezcla reaccionante durante 1 h. Después de la adición de trietilsilano (2 eq.) se retira el baño de enfriamiento y se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente. Se continúa la agitación durante una noche. Se trata la mezcla con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se separan las fases. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash se obtiene el compuesto intermedio éster 4-alcoxi-ciclohexanocarboxilato de la fórmula (VII).

45

Procedimiento general IIB

Se disuelve un compuesto intermedio trimetilsililoxi de la fórmula (IX), que es un producto comercial o un compuesto que puede obtenerse de acuerdo con métodos conocidos de química orgánica, en diclorometano (0,1 M). Se añaden sucesivamente a -78°C el 4-ciclohexanonacarboxilato de etilo (X) (0,85 eq.) y el trifluormetanosulfonato de trimetilsililo (0,1 eq.). Se agita la mezcla reaccionante durante 1 h. Después de la adición de trietilsilano (2 eq.) se retira el baño de enfriamiento y se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente. Se continúa la agitación durante una noche. Se trata la mezcla con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se separan las fases. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío. Se obtiene por purificación mediante cromatografía flash el compuesto intermedio éster 4-alcoxi-ciclohexanocarboxilato de la fórmula (VII).

55

éster 4-alcoxi-ciclohexanocarboxilato 1
trans-4-etoxi-ciclohexanocarboxilato de etilo

y

- 60 éster 4-alcoxi-ciclohexanocarboxilato 2
cis-4-etoxi-ciclohexanocarboxilato de etilo

Se obtienen el trans-4-etoxi-ciclohexanocarboxilato de etilo y el cis-4-etoxi-ciclohexanocarboxilato de etilo a partir del acetaldehído con arreglo al procedimiento general I después de la separación por cromatografía de columna flash.

- Se obtiene el trans-4-etoxi-ciclohexanocarboxilato de etilo en forma de aceite ligeramente amarillo en un rendimiento del 18%. EM m/e = 200 (M^+).
- 5 Se obtiene el cis-4-etoxi-ciclohexanocarboxilato de etilo en forma de aceite ligeramente amarillo en un rendimiento del 24%. EM m/e = 201 ($M+H^+$).
- éster 4-alcoxi-ciclohexanocarboxilato 3
trans-4-isopropoxi-ciclohexanocarboxilato de etilo
y
10 éster 4-alcoxi-ciclohexanocarboxilato 4
cis-4-isopropoxi-ciclohexanocarboxilato de etilo
- Se obtienen el trans-4-isopropoxi-ciclohexanocarboxilato de etilo y el cis-4-isopropoxi-ciclohexanocarboxilato de etilo a partir de la acetona con arreglo al procedimiento general I después de la separación por cromatografía de columna flash.
- 15 Se obtiene el trans-4-isopropoxi-ciclohexanocarboxilato de etilo en forma de aceite incoloro en un rendimiento del 23%. EM m/e = 214 (M^+).
- 20 Se obtiene el cis-4-isopropoxi-ciclohexanocarboxilato de etilo en forma de aceite ligeramente amarillo en un rendimiento del 57%. EM m/e = 215 ($M+H^+$).
- éster 4-alcoxi-ciclohexanocarboxilato 5
trans-4-sec-butoxi-ciclohexanocarboxilato de etilo
25 y
éster 4-alcoxi-ciclohexanocarboxilato 6
cis-4-sec-butoxi-ciclohexanocarboxilato de etilo
- Se obtienen el trans-4-sec-butoxi-ciclohexanocarboxilato de etilo y el cis-4-sec-butoxi-ciclohexanocarboxilato de etilo a partir de la 2-butanona con arreglo al procedimiento general I después de la separación por cromatografía de columna flash.
- 30 Se obtiene el trans-4-sec-butoxi-ciclohexanocarboxilato de etilo en forma de aceite incoloro en un rendimiento del 22%. EM (EI) m/e = 228 (M^+ , 1%), 199 ($[M-C_2H_5]^+$, 6%), 155 ($[M-C_4H_9O]^+$, 100%).
- 35 Se obtiene el cis-4-sec-butoxi-ciclohexanocarboxilato de etilo en forma de aceite ligeramente amarillo en un rendimiento del 37%. EM m/e = 229 ($M+H^+$).
- éster 4-alcoxi-ciclohexanocarboxilato 7
trans-4-ciclobutoxi-ciclohexanocarboxilato de etilo
40 y
éster 4-alcoxi-ciclohexanocarboxilato 8
cis-4-ciclobutoxi-ciclohexanocarboxilato de etilo
- Se obtienen el trans-4-ciclobutoxi-ciclohexanocarboxilato de etilo y el cis-4-ciclobutoxi-ciclohexanocarboxilato de etilo a partir de la ciclobutanona con arreglo al procedimiento general I después de la separación por cromatografía de columna flash.
- 45 Se obtiene el trans-4-ciclobutoxi-ciclohexanocarboxilato de etilo en forma de aceite incoloro en un rendimiento del 19%. EM (EI) m/e = 155 ($[M-C_4H_7O]^+$, 49%).
- 50 Se obtiene el cis-4-ciclobutoxi-ciclohexanocarboxilato de etilo en forma de aceite ligeramente amarillo en un rendimiento del 58%. EM m/e = 227 ($M+H^+$).
- éster 4-alcoxi-ciclohexanocarboxilato 9
trans-4-ciclopentiloxi-ciclohexanocarboxilato de etilo
55 y
éster 4-alcoxi-ciclohexanocarboxilato 10
cis-4-ciclopentiloxi-ciclohexanocarboxilato de etilo
- 60 Se obtienen el trans-4-ciclopentoxi-ciclohexanocarboxilato de etilo y el cis-4-ciclopentoxi-ciclohexanocarboxilato de etilo a partir de la ciclopentanona con arreglo al procedimiento general I después de la separación por cromatografía de columna flash.
- 65 Se obtiene el trans-4-ciclopentoxi-ciclohexanocarboxilato de etilo en forma de aceite incoloro en un rendimiento del 8%. EM (EI) m/e = 240 (M^+ , 1%), 155 ($[M-C_5H_9O]^+$, 30%).

- Se obtiene el cis-4-ciclopentoxi-ciclohexanocarboxilato de etilo en forma de aceite incoloro en un rendimiento del 29%. EM m/e = 241 (M+H⁺).
- 5 éster 4-alcoxi-ciclohexanocarboxilato 11
trans-4-ciclohexiloxi-ciclohexanocarboxilato de etilo
y
éster 4-alcoxi-ciclohexanocarboxilato 12
cis-4-ciclohexiloxi-ciclohexanocarboxilato de etilo
- 10 Se obtienen el trans-4-ciclopentoxi-ciclohexanocarboxilato de etilo y el cis-4-ciclopentoxi-ciclohexanocarboxilato de etilo a partir de la ciclohexanona con arreglo al procedimiento general I después de la separación por cromatografía de columna flash.
- 15 Se obtiene el trans-4-ciclohexiloxi-ciclohexanocarboxilato de etilo en forma de aceite incoloro en un rendimiento del 15%. EM (EI) m/e = 254 (M⁺).
- Se obtiene el cis-4-ciclohexiloxi-ciclohexanocarboxilato de etilo en forma de aceite incoloro en un rendimiento del 51%. EM m/e = 255 (M+H⁺).
- 20 éster 4-alcoxi-ciclohexanocarboxilato 13
(RS)-trans-4-(2-metoxi-1-metil-etoxi)-ciclohexanocarboxilato de etilo
y
éster 4-alcoxi-ciclohexanocarboxilato 14
(RS)-cis-4-(2-metoxi-1-metil-etoxi)-ciclohexanocarboxilato de etilo
- 25 Se obtienen el (RS)-trans-4-(2-metoxi-1-metil-etoxi)-ciclohexanocarboxilato de etilo y el (RS)-cis-4-(2-metoxi-1-metil-etoxi)-ciclohexanocarboxilato de etilo a partir de la metoxiacetona con arreglo al procedimiento general I después de la separación por cromatografía de columna flash.
- 30 Se obtiene el (RS)-trans-4-(2-metoxi-1-metil-etoxi)-ciclohexanocarboxilato de etilo en forma de aceite incoloro en un rendimiento del 21%. EM m/e = 245 (M+H⁺).
- Se obtiene el (RS)-cis-4-(2-metoxi-1-metil-etoxi)-ciclohexanocarboxilato de etilo en forma de aceite incoloro en un rendimiento del 43%. EM m/e = 245 (M+H⁺).
- 35 éster 4-alcoxi-ciclohexanocarboxilato 15
(RS)-trans-4-(2-acetoxi-1-metil-etoxi)-ciclohexanocarboxilato de etilo
y
éster 4-alcoxi-ciclohexanocarboxilato 16
(RS)-cis-4-(2-acetoxi-1-metil-etoxi)-ciclohexanocarboxilato de etilo
- 40 Se obtienen el (RS)-trans-4-(2-acetoxi-1-metil-etoxi)-ciclohexanocarboxilato de etilo y el (RS)-cis-4-(2-acetoxi-1-metil-etoxi)-ciclohexanocarboxilato de etilo a partir de la acetoxiacetona con arreglo al procedimiento general I después de la separación por cromatografía de columna flash.
- 45 Se obtiene el (RS)-trans-4-(2-acetoxi-1-metil-etoxi)-ciclohexanocarboxilato de etilo en forma de aceite ligeramente amarillo en un rendimiento del 13%. EM m/e = 273 (M+H⁺).
- Se obtiene el (RS)-cis-4-(2-acetoxi-1-metil-etoxi)-ciclohexanocarboxilato de etilo en forma de aceite ligeramente amarillo en un rendimiento del 41%. EM m/e = 273 (M+H⁺).
- 50 éster 4-alcoxi-ciclohexanocarboxilato 17
(RS)-trans-4-(3,3,3-trifluor-1-metil-propoxi)-ciclohexanocarboxilato de etilo
y
éster 4-alcoxi-ciclohexanocarboxilato 18
(RS)-cis-4-(3,3,3-trifluor-1-metil-propoxi)-ciclohexanocarboxilato de etilo
- 55 Se obtienen el (RS)-trans-4-(3,3,3-trifluor-1-metil-propoxi)-ciclohexanocarboxilato de etilo y el (RS)-cis-4-(3,3,3-trifluor-1-metil-propoxi)-ciclohexanocarboxilato de etilo a partir de la acetoxiacetona con arreglo al procedimiento general I después de la separación por cromatografía de columna flash.
- 60 Se obtiene el (RS)-trans-4-(3,3,3-trifluor-1-metil-propoxi)-ciclohexanocarboxilato de etilo en forma de aceite incoloro en un rendimiento del 9%. EM (EI) m/e = 282 (M⁺).
- 65 Se obtiene el (RS)-cis-4-(3,3,3-trifluor-1-metil-propoxi)-ciclohexanocarboxilato de etilo en forma de aceite incoloro en un rendimiento del 4%. EM m/e = 283 (M+H⁺).

éster 4-alcoxi-ciclohexanocarboxilato 19
cis/trans-4-(2-benciloxi-1-benciloximetil-etoxi)-ciclohexanocarboxilato de etilo

5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro en un rendimiento del 49% a partir del 1,3-dibenciloxi-2-propanol con arreglo al procedimiento general IIA. EM m/e = 427 (M+H⁺).

éster 4-alcoxi-ciclohexanocarboxilato 20
cis/trans-4-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etoxi)-ciclohexanocarboxilato de etilo (3:7)

10 A una solución purgada con argón de cis/trans-4-(2-benciloxi-1-benciloximetil-etoxi)-ciclohexanocarboxilato de etilo (2,30 g, 5,39 mmoles) en ácido acético (54 ml) se le añade paladio al 10% sobre carbón (0,57 g). Se purga la mezcla reaccionante con hidrógeno gas y se agita a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno gas durante 3 h. Se separa el catalizador por filtración a través de Decalite. Se concentra el líquido filtrado con vacío. Por cromatografía flash empleando como eluyente n-heptano/acetato de etilo se obtiene el compuesto epigrafiado (0,74 g, 56%) en forma de aceite incoloro. EM m/e = 247 (M+H⁺).

15

éster 4-alcoxi-ciclohexanocarboxilato 21
(RS)-cis/trans-4-[1-hidroximetil-2-(tolueno-4-sulfoniloxi)-etoxi]-ciclohexanocarboxilato de etilo (3:7)

20 A una solución de cis/trans-4-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etoxi)-ciclohexanocarboxilato de etilo (3:7) (0,74 g, 3,0 mmoles) y trietilamina (0,42 ml, 3,0 mmoles) en diclorometano (30 ml) se le añade una cantidad catalíticamente suficiente de 4-N,N-dimetilaminopiridina. Se añade por goteo a temperatura ambiente una solución de cloruro de p-toluenosulfonilo (0,57 g, 3,0 mmoles) en diclorometano (10 ml). Se agita durante 16 h y se reparte entre acetato de etilo (100 ml) y una solución 0,5 M de cloruro de hidrógeno (50 ml). Se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con dos porciones de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una porción de salmuera, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Por cromatografía flash empleando como eluyente n-heptano/acetato de etilo se obtiene el compuesto epigrafiado (0,46 g, 38%) en forma de aceite incoloro. EM m/e = 401 (M+H⁺).

25

30 éster 4-alcoxi-ciclohexanocarboxilato 22
cis/trans-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de etilo (7:1)

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro en un rendimiento del 49% a partir de la tetrahidropiran-4-ona con arreglo al procedimiento general I. EM m/e = 257 (M+H⁺).

35

éster 4-alcoxi-ciclohexanocarboxilato 23
cis/trans-4-metilsulfaniltiocarboxioxi-ciclohexanocarboxilato de etilo

40 A una solución de 4-hidroxiciclohexano-carboxilato de etilo (2:1) (3,0 g, 17 mmoles) en N,N-dimetilformamida (35 ml) se le añade a 0-5°C el hidruro sódico (1,0 g, 21 mmoles, al 50 % en aceite mineral). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 10 minutos y a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añade por goteo a 0-5°C durante un período de 10 minutos el disulfuro de carbono (2,1 ml, 35 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 7 h. Se añade por goteo a 0-5°C el yodometano (1,3 ml, 21 mmoles). Se agita a temperatura ambiente durante 16 h y se trata con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (6 ml). Se reparte la mezcla reaccionante entre una solución acuosa saturada de cloruro amónico (150 ml) y éter de metilo y tert-butilo (150 ml). Se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con dos porciones de 150 ml de éter de metilo y tert-butilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con dos porciones de 50 ml de agua y una porción de 50 ml de salmuera, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Por cromatografía flash empleando como eluyente n-heptano/acetato de etilo se obtiene el compuesto epigrafiado (0,46 g, 38%) en forma de aceite incoloro. EM m/e = 263 (M+H⁺).

45

50

éster 4-alcoxi-ciclohexanocarboxilato 24
trans-4-tert-butoxi-ciclohexanocarboxilato de etilo

y
55 éster 4-alcoxi-ciclohexanocarboxilato 25
cis-4-tert-butoxi-ciclohexanocarboxilato de etilo

60 A una solución de cis/trans-4-hidroxiciclohexano carboxilato de etilo (2:1) (1,0 g, 5,8 mmoles) y dicarbonato de di-tert-butilo (2,9 g, 13,4 mmoles) en diclorometano (6 ml) se le añade a 150°C durante 1 h el perclorato magnésico anhidro (0,13 g, 0,58 mmoles) previamente activado en un alto vacío (aprox. 1 mbar). Se agita a 40°C durante 16 h y se reparte entre diclorometano (50 ml) y agua (30 ml). Se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con una porción de 50 ml de diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Se purifica por cromatografía flash empleando como eluyente n-heptano/éter de metilo y tert-butilo, obteniéndose el trans-4-tert-butoxi-ciclohexanocarboxilato de etilo puro y cis-4-tert-butoxi-ciclohexanocarboxilato de etilo.

65

Se obtiene el trans-4-tert-butoxi-ciclohexanocarboxilato de etilo en forma de aceite incoloro en un rendimiento del 8%. EM (EI) m/e = 228 (M^+ , 1%), 155 [$M-C_4H_9O$] $^+$, 61%).

5 Se obtiene el cis-4-tert-butoxi-ciclohexanocarboxilato de etilo en forma de aceite incoloro en un rendimiento del 8%. EM m/e = 229 ($M+H^+$).

Compuestos intermedios ácido 4-alcoxi-ciclohexanocarboxílico de la fórmula (XII)

ácido 4-alcoxi-ciclohexanocarboxílico 1

ácido cis/trans-4-(oxetan-3-iloxi)-ciclohexanocarboxílico (1:3)

10 A una solución del cis/trans-4-[1-hidroximetil-2-(tolueno-4-sulfoniloxi)-etoxi]-ciclohexanocarboxilato de etilo (3:7) (0,46 g, 1,2 mmoles) en tolueno (11,5 ml) se le añade tert-butoxido potásico (0,14 g, 1,3 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 20 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se reparte la mezcla entre acetato de etilo (50 ml) y una solución acuosa 1 M de cloruro de hidrógeno (30 ml). Se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con dos porciones de 50 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Se disuelve el residuo en 1,4-dioxano (12 ml) y una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (5,7 ml, 12 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 h se reparte la mezcla entre éter de metilo y tert-butilo (30 ml) y una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (50 ml). Se separan las fases. Se extraen las fases orgánicas con una porción de 50 ml de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico. Se reúnen las fases acuosas, se acidifican con la adición de una solución de ácido clorhídrico concentrado e hielo triturado (50 g) y se extraen con tres porciones de 50 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Por cromatografía flash empleando como eluyente n-heptano/acetato de etilo se obtiene el compuesto epigrafiado (0,12 g, 50%) en forma de sólido blanco mate. EM m/e = 199 ($M+H^+$).

25 ácido 4-alcoxi-ciclohexanocarboxílico 2

ácido cis/trans-4-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-ciclohexanocarboxílico (1:2)

30 Se calienta a reflujo durante 20 h una mezcla de cis/trans-4-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de etilo (7:1) (0,385 g, 1,50 mmoles) y etóxido sódico (0,204 g, 3,00 mmoles) en tolueno seco (1,5 ml). Se enfría a temperatura ambiente la mezcla reaccionante, se diluye con 1,4-dioxano (7,5 ml) y una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (7,5 ml). Se agita durante 16 h y se reparte entre una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (50 ml) y diclorometano. Se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con una porción de diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas y se lavan con dos porciones de 50 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico 2 M. Se reúnen las fases acuosas y se acidifican a pH 1 con la adición de ácido clorhídrico concentrado (100 ml). Se extrae la fase acuosa con dos porciones de 150 ml de diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas de la extracción ácida, se secan con sulfato sódico anhidro y se secan con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,358 g, 93%) en forma de sólido amarillo. EM m/e = 229 ($M+H^+$).

40 ácido 4-alcoxi-ciclohexanocarboxílico 3

ácido cis/trans-4-trifluormetoxi-ciclohexanocarboxílico

45 A una suspensión de N-bromosuccinimida (4,95 g, 27,8 mmoles) en diclorometano (13 ml) se le añaden a -45°C sucesivamente la piridina seca (2,5 ml) y un complejo de fluoruro de hidrógeno y piridina al 70% (5,80 ml, 223 mmoles). Se deja calentar la mezcla a 0°C y se agita durante 10 minutos. Se le añade por goteo una solución del cis/trans-4-metilsulfaniltiocarboxioxi-ciclohexanocarboxilato de etilo (1,46 g, 5,6 mmoles) en diclorometano (10 ml). Se agita a 0°C durante 1 h y se reparte entre éter de metilo y tert-butilo (150 ml) y una mezcla de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml), una solución acuosa de hidrogenosulfito sódico al 40% (20 ml) y una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (20 ml). Se ajusta el pH a 9-10 mediante la adición de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (210 ml). Se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con dos porciones de 100 ml de éter de metilo y tert-butilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con dos porciones de 50 ml de una solución 1 M de cloruro de hidrógeno y una porción de 50 ml de salmuera, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Se disuelve el cis/trans-4-trifluormetoxi-ciclohexanocarboxilato de etilo en bruto (0,57 g) en 1,4-dioxano (18 ml) y una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (11,8 ml, 23,7 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h y después se le añade una solución acuosa 1 M de cloruro de hidrógeno (20 ml). Se extrae la mezcla reaccionante con tres porciones de 100 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,37 g, 73%) en forma de sólido amorfo ligeramente marrón, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación. EM m/e = 211 ($M-H^+$).

60 Compuestos intermedios de la hidrazida de la fórmula (II)

Procedimiento general IIIA

formación de la hidrazida a partir del éster 4-alcoxi-ciclohexanocarboxilato

65 Se calienta a reflujo durante 16-72 h una mezcla del éster 4-alcoxi-ciclohexanocarboxilato (1 eq.) e hidrazina hidratada (2-6 eq.) en n-butanol (0,2-1 M). Después de enfriar a temperatura ambiente se reparte la mezcla reaccionante entre un disolvente orgánico, como el acetato de etilo o diclorometano, y agua. Se separan las fases y se

extrae la fase acuosa con dos porciones de disolvente orgánico. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

- 5 Procedimiento general IIIB
formación de la hidrazida a partir del ácido 4-alcoxi-ciclohexanocarboxílico

10 A una solución del ácido 4-alcoxi-ciclohexanocarboxílico (1 eq.) y trietilamina (1 eq.) en tetrahidrofurano (0,2 M) se le añade a 0°C el cloroformiato de etilo. Se agita la mezcla reaccionante durante 1 h. Se separan las sales de amonio por filtración. Se añade el líquido filtrado a una solución fría de hidrazina hidratada (2 eq.) en metanol (0,2 M). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2-16 h. Se evapora el disolvente con una presión reducida y se reparte el residuo entre un disolvente orgánico, como el acetato de etilo o diclorometano, y agua. Se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa con dos o tres porciones de disolvente orgánico. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto que se usa en el paso siguiente sin más purificación.

Hidrazida 1
hidrazida del ácido cis/trans-4-metoxi-ciclohexanocarboxílico (1:1)

- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo incoloro en un rendimiento del 55% a partir del ácido cis/trans-4-metoxi-ciclohexanocarboxílico con arreglo al procedimiento general IIIB. EM m/e = 173 (M+H⁺).

Hidrazida 2
hidrazida del ácido trans-4-etoxi-ciclohexanocarboxílico

- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 70 % a partir del trans-4-etoxi-ciclohexano-carboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general IIIA. EM m/e = 187 (M+H⁺).

Hidrazida 3
hidrazida del ácido cis-4-etoxi-ciclohexanocarboxílico

- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 76 % a partir del cis-4-etoxi-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general IIIA. EM m/e = 187 (M+H⁺).

Hidrazida 4
hidrazida del ácido trans-4-isopropoxi-ciclohexanocarboxílico

- 35 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento del 70 % a partir del trans-4-isopropoxi-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general IIIA. EM m/e = 201 (M+H⁺).

Hidrazida 5
hidrazida del ácido cis-4-isopropoxi-ciclohexanocarboxílico

- 40 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 86 % a partir del cis-4-isopropoxi-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general IIIA. EM m/e = 201 (M+H⁺).

Hidrazida 6
hidrazida del ácido (RS)-trans-4-sec-butoxi-ciclohexanocarboxílico

- 45 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 93 % a partir del (RS)-trans-4-sec-butoxi-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general IIIA. EM (EI) m/e = 214 (M⁺).

Hidrazida 7
hidrazida del ácido trans-4-ciclobutoxi-ciclohexanocarboxílico

- 50 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 93 % a partir del trans-4-ciclobutoxi-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general IIIA. EM m/e = 213 (M+H⁺).

Hidrazida 8
hidrazida del ácido cis-4-ciclobutoxi-ciclohexanocarboxílico

- 55 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 91 % a partir del cis-4-ciclobutoxi-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general IIIA. EM m/e = 213 (M+H⁺).

Hidrazida 9
hidrazida del ácido trans-4-ciclopentiloxi-ciclohexanocarboxílico

- 60 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 91 % a partir del trans-4-ciclopentiloxi-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general IIIA. EM m/e = 213 (M+H⁺).

- 65 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 91 % a partir del trans-4-ciclopentiloxi-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general IIIA. EM m/e = 213 (M+H⁺).

ES 2 391 374 T3

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 80 % a partir del trans-4-ciclopentiloxi-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general IIIA. EM (EI) m/e = 226 (M⁺).

Hidrazida 10

5 hidrazida del ácido trans-4-ciclohexiloxi-ciclohexanocarboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 88 % a partir del trans-4-ciclohexiloxi-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general IIIA. EM m/e = 241 (M+H⁺).

Hidrazida 11

10 hidrazida del ácido cis-4-ciclohexiloxi-ciclohexanocarboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 88 % a partir del cis-4-ciclohexiloxi-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general IIIA. EM m/e = 241 (M+H⁺).

Hidrazida 12

15 hidrazida del ácido (RS)-trans-4-(2-metoxi-1-metil-etoxi)-ciclohexanocarboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 75% a partir del (RS)-trans-4-(2-metoxi-1-metil-etoxi)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general IIIA. EM m/e = 231 (M+H⁺).

Hidrazida 13

25 hidrazida del ácido (RS)-trans-4-(2-hidroxi-1-metil-etoxi)-ciclohexanocarboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo incoloro en un rendimiento del 97% a partir del (RS)-4-(2-acetoxi-1-metil-etoxi)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general IIIA. EM m/e = 217 (M+H⁺).

Hidrazida 14

30 hidrazida del ácido (RS)-trans-4-(3,3,3-trifluor-1-metil-propoxi)-ciclohexanocarboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 84% a partir del (RS)-trans-4-(3,3,3-trifluor-1-metil-propoxi)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general IIIA. EM m/e = 269 (M+H⁺).

Hidrazida 15

35 hidrazida del ácido cis/trans-4-(oxetan-3-iloxi)-ciclohexanocarboxílico (1:3)

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 53% a partir del ácido cis/trans 4-(oxetan-3-iloxi)-ciclohexanocarboxílico (1:3) con arreglo al procedimiento general IIIB. EM m/e = 215 (M+H⁺).

Hidrazida 16

45 hidrazida del ácido cis/trans-4-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-ciclohexanocarboxílico (1:2)

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo en un rendimiento del 88% a partir del ácido cis/trans-4-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-ciclohexanocarboxílico (1:2) con arreglo al procedimiento general IIIB. EM m/e = 243 (M+H⁺).

Hidrazida 17

50 hidrazida del ácido cis/trans-4-trifluorometoxi-ciclohexanocarboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo en un rendimiento del 86% a partir del ácido cis/trans-4-trifluorometoxi-ciclohexanocarboxílico con arreglo al procedimiento general IIIB. EM m/e = 227 (M+H⁺).

Hidrazida 18

55 hidrazida del ácido trans-4-tert-butoxi-ciclohexanocarboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 81 % a partir del trans-4-tert-butoxi-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general IIIA. EM m/e = 215 (M+H⁺).

Hidrazida 19

60 hidrazida del ácido cis-4-tert-butoxi-ciclohexanocarboxílico

65 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en un rendimiento cuantitativo a partir del cis-4-tert-butoxi-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general IIIA. EM m/e = 215 (M+H⁺).

Compuestos intermedios de la tiolactama de la fórmula (III)

7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo

a) 4-cloro-2-clorometil-1-nitro-benceno

- 5 A una solución del alcohol 5-cloro-2-nitrobencílico (80 g, 0,42 moles) y trietilamina (64 ml, 0,46 moles) en diclorometano (840 ml) se le añade por goteo el cloruro de tionilo (34 ml, 0,46 moles) durante un período de 30 min, manteniendo la temperatura interna por debajo de los 32°C por enfriamiento con un baño de agua. Se agita la mezcla reaccionante durante 3 h. Se evapora el disolvente y se tritura el residuo con éter de metilo y tert-butilo (970 ml) caliente. Se separan las sales de amonio por filtración y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (85 g, 99%) en forma de aceite marrón que se usa en el paso siguiente sin purificación. EM m/e = 205 (M⁺).

b) (5-cloro-2-nitro-bencilamino)-acetato de etilo

- 15 Se calienta a reflujo durante 8 h una mezcla de 4-cloro-2-clorometil-1-nitro-benceno (85 g, 0,41 moles), clorhidrato del glicinato de etilo (70 g, 0,50 moles) y trietilamina (121,4 ml, 0,8665 moles) en etanol (1000 ml). Se evapora el disolvente y se tritura el residuo en éter de metilo y tert-butilo caliente. Se separan las sales de amonio por filtración y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (111 g, 99%) en forma de sólido amorfo marrón que se usa en el paso siguiente sin purificación. EM m/e = 273 (M+H⁺).

c) [tert-butoxicarbonil-(5-cloro-2-nitro-bencil)-amino]-acetato de etilo

- 20 Se agita a 0°C durante 2 h y a temperatura ambiente durante 16 h más una solución de (5-cloro-2-nitro-bencilamino)-acetato de etilo (110 g, 0,403 moles), dicarbonato de di-tert-butilo (180 g, 0,807 moles) y 4-N,N-dimetilaminopiridina (2,51 g, 0,0202 moles) en diclorometano (1200 ml). Se evapora el disolvente y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash empleando como eluyente una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado (76,4 g, 51%) en forma de aceite viscoso ligeramente amarillo. EM m/e = 373 (M+H⁺).

d) [(2-amino-5-cloro-bencil)-tert-butoxicarbonil-amino]-acetato de etilo

- 30 A una solución del [tert-butoxicarbonil-(5-cloro-2-nitro-bencil)-amino]-acetato de etilo (69,0 g, 0,186 moles) en acetato de etilo (1200 ml) se le añade el bromuro de cinc (8,5 g, 0,037 moles). Después de 15 min se purga la mezcla reaccionante con argón. Después de la adición del catalizador de paladio (al 10% sobre carbón activado, 7,9 g, 0,0074 moles) se hidrogena la mezcla a presión ambiental durante un período de aprox. 48 h hasta que se han consumido aprox. 13 l de hidrógeno gas. Se separa el catalizador por filtración y se lava el líquido filtrado con dos porciones tanto de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y como de salmuera. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (60,6 g, 95,5%) en forma de sólido amarillo ceroso. EM m/e = 343 (M+H⁺).

e) 7-cloro-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo

- 40 A una solución del [(2-amino-5-cloro-bencil)-tert-butoxicarbonil-amino]-acetato de etilo (60 g, 0,18 moles) en tetrahidrofurano (600 ml) se le añade en pequeñas porciones a 5°C el tert-butóxido potásico (22 g, 0,19 moles) enfriando con un baño de hielo-agua. Una vez finalizada la adición se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 h y se le añaden agua (400 ml), una solución acuosa saturada de cloruro amónico (280 ml) y acetato de etilo (800 ml). Pasados 10 min se recoge el precipitado por filtración. Se separan las fases del líquido filtrado, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Se reúne el residuo con el precipitado, recogido previamente por filtración, y se cristaliza en acetato de etilo caliente, obteniéndose el compuesto epigrafiado (46 g, 88%) en forma de sólido blanco. EM m/e = 295 (M-H⁺).

f) 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo

- 50 Se calienta a reflujo durante 3 h una mezcla del 7-cloro-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo (41,1 g, 0,139 moles) y 1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro de 2,4-bis-(4-metoxifenilo) (31,5 g, 0,0763 moles) en tetrahidrofurano (1100 ml). Se evapora el disolvente y se tritura el residuo en éter de metilo y tert-butilo. Se separa el precipitado por filtración y se concentra el líquido filtrado a sequedad. Se cristaliza el residuo con etanol caliente, obteniéndose el compuesto epigrafiado (37,5 g, 86,4%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM m/e = 311 (M-H⁺).

7-fluor-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo

- 60 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en rendimientos comparables de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente para la síntesis del 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo usando el alcohol 5-fluor-2-nitrobencílico en vez del alcohol 5-cloro-2-nitrobencílico en el paso a). EM m/e = 297 (M-H⁺).

Procedimiento general IV

Condensación de la hidrazida y la tiolactama a triazol

Se calienta a reflujo durante 16-72 h una mezcla del derivado hidrazida de la fórmula (II) (1-1,5 eq.) y la tiolactama de la fórmula (III) (1 eq.) en n-butanol (0,1-0,2 M). Después de enfriar a temperatura ambiente, se evapora el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía flash, obteniéndose un compuesto de la fórmula (I). Cuando se usa una tiolactama de la fórmula (III-1) (compuestos de la fórmula (III) en los que R² es tert-butoxicarbonilo), puede eliminarse térmicamente el grupo N-tert-butoxicarbonilo del producto triazol resultante de la fórmula (I-a) de forma total o parcial, y se obtiene el derivado amina secundaria de la fórmula (I-b) en forma de producto único o adicional.

Procedimiento general V
eliminación del grupo N-tert-butoxicarbonilo (N-BOC)

Se calienta a 50°C durante 15-60 min una solución del derivado N-BOC de la fórmula general (I-a) (1 eq.) en una solución 1,25 M de cloruro de hidrógeno metanólico o 1,5 M de cloruro de hidrógeno etanólico (10 - 20 eq. de HCl). Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentra la mezcla reaccionante con vacío, obteniéndose un derivado amina secundaria de la fórmula general (I-b) en forma de sal de clorhidrato. Opcionalmente se puede obtener la base libre repartiendo la sal de clorhidrato entre una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y un disolvente orgánico, p.ej. acetato de etilo o diclorometano. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con dos porciones de disolvente orgánico. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose la base libre del compuesto de la fórmula (I-b).

Procedimiento general VI
N-alkilación reductora

Se calienta a reflujo durante 2-6 h una mezcla del compuesto de la fórmula (I-b) en forma de base libre o en forma de sal de clorhidrato (1 eq, 0,1-0,2 M), trietilamina (1 eq. cuando se usa la sal de clorhidrato del compuesto de la fórmula (I-b)) y un aldehído o cetona (8 eq.) en metanol. Después de enfriar a 0°C se añade cianoborhidruro sódico (2-3 eq.). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3-16 h y se trata con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Se obtiene por cromatografía flash un derivado N-alkilo de la fórmula (I).

Ejemplo 1

cis-8-cloro-1-(4-metoxi-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

a) cis/trans-8-cloro-1-(4-metoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo (1:1)
Hidrazida: hidrazida del ácido cis/trans-4-metoxi-ciclohexanocarboxílico (1:1)

Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón en un rendimiento del 53% aplicando el procedimiento general IV. EM m/e = 433 (M+H⁺).

b) cis/trans-8-cloro-1-(4-metoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno (1:1)

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón en un rendimiento cuantitativo a partir del cis/trans-8-cloro-1-(4-metoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo (1:1) aplicando el procedimiento general V. EM m/e = 333 (M+H⁺).

c) cis-8-cloro-1-(4-metoxi-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 4% a partir del cis/trans-8-cloro-1-(4-metoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno (1:1) y paraformaldehído con arreglo al procedimiento general VI después de la purificación por HPLC preparativa en una columna Chiralpak AD empleando como eluyente n-heptano/2-propanol (7:3). EM m/e = 347 (M+H⁺).

Ejemplo 2

trans-8-cloro-1-(4-etoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 77% aplicando el procedimiento general IV.

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-etoxi-ciclohexanocarboxílico

Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo

EM m/e = 447 (M+H⁺).

Ejemplo 3

clorhidrato del trans-8-cloro-1-(4-etoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-(4-etoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo aplicando el procedimiento general V. EM m/e = 347 (M+H⁺).

Ejemplo 4

trans-8-cloro-1-(4-etoxi-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 79% a partir del clorhidrato de trans-8-cloro-1-(4-etoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído aplicando el procedimiento general VI. EM m/e = 361 (M+H⁺).

Ejemplo 5

- 15 cis-8-cloro-1-(4-etoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 37% aplicando el procedimiento general IV.

- 20 Hidrazida: hidrazida del ácido cis-4-etoxi-ciclohexanocarboxílico
Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo
EM m/e = 447 (M+H⁺).

Ejemplo 6

- 25 clorhidrato del cis-8-cloro-1-(4-etoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 91% a partir del cis-8-cloro-1-(4-etoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo aplicando el procedimiento general V. EM m/e = 347 (M+H⁺).

30

Ejemplo 7

cis-8-cloro-1-(4-etoxi-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

- 35 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 50% a partir del clorhidrato de trans-8-cloro-1-(4-etoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído aplicando el procedimiento general VI. EM m/e = 361 (M+H⁺).

Ejemplo 8

trans-8-cloro-1-(4-isopropoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo

- 40 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 38% aplicando el procedimiento general IV.

- 45 Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-isopropoxi-ciclohexanocarboxílico
Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo
EM m/e = 461 (M+H⁺).

Ejemplo 9

clorhidrato del trans-8-cloro-1-(4-isopropoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

- 50 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-(4-isopropoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo aplicando el procedimiento general V. EM m/e = 361 (M+H⁺).

- 55 Ejemplo 10
trans-8-cloro-1-(4-isopropoxi-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

- 60 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 78% a partir del clorhidrato de trans-8-cloro-1-(4-isopropoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído aplicando el procedimiento general VI. EM m/e = 375 (M+H⁺).

Ejemplo 11

trans-8-cloro-1-(4-isopropoxi-ciclohexil)-5-metanosulfonil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno

- 65 A una solución del clorhidrato del trans-8-cloro-1-(4-isopropoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraazabenzazo[e]azuleno (0,070 g, 0,18 mmoles) y trietilamina (0,052 ml, 0,37 mmoles) en diclorometano (5 ml) se le añade a

temperatura ambiente el cloruro de metanosulfonilo (0,015 ml, 0,19 mmoles). Después de agitar durante 19 h, se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Por cromatografía flash empleando como eluyente n-heptano/2-propanol se obtiene el compuesto epigrafiado (0,004 g, 5%) en forma de sólido amarillo. EM m/e = 439 (M+H⁺).

5 Ejemplo 12

trans-2-[8-cloro-1-(4-isopropoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-il]-etanol

10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 50% a partir del clorhidrato de trans-8-cloro-1-(4-isopropoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y glicolaldehído aplicando el procedimiento general VI. EM m/e = 405 (M+H⁺).

Ejemplo 13

trans-8-cloro-1-(4-isopropoxi-ciclohexil)-5-isopropil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 25% a partir del clorhidrato del trans-8-cloro-1-(4-isopropoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y acetona aplicando el procedimiento general VI. EM m/e = 403 (M+H⁺).

Ejemplo 14

20 dimetilamida del ácido trans-8-cloro-1-(4-isopropoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-sulfónico

25 A una solución del clorhidrato del trans-8-cloro-1-(4-isopropoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno (0,070 g, 0,18 mmoles) y trietilamina (0,037 ml, 0,26 mmoles) en diclorometano (3 ml) se le añade a temperatura ambiente el cloruro de N,N-dimetilsulfamoilo (0,028 ml, 0,26 mmoles). Después de agitar la mezcla reaccionante durante 65 h se concentra con vacío. Por cromatografía flash empleando como eluyente n-heptano/2-propanol se obtiene el compuesto epigrafiado (0,063 g, 77%) en forma de sólido blanco. EM m/e = 468 (M+H⁺).

Ejemplo 15

30 trans-8-cloro-1-(4-isopropoxi-ciclohexil)-5-piridin-2-ilmetil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno

35 A una mezcla del clorhidrato del trans-8-cloro-1-(4-isopropoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno (0,070 g, 0,18 mmoles) y carbonato potásico (0,073 ml, 0,53 mmoles) en acetonitrilo (1 ml) se le añade a temperatura ambiente el bromhidrato de la 2-(bromometil)piridina (0,048 g, 0,18 mmoles). Se agita a 50°C durante 20 h y se reparte entre una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (30 ml) y diclorometano (30 ml). Se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con dos porciones de 30 ml de diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash empleando como eluyente n-heptano/2-propanol se obtiene el compuesto epigrafiado (0,046 g, 58%) en forma de aceite amarillo. EM m/e = 452 (M+H⁺).

40 Ejemplo 16

acetato de trans-2-[8-cloro-1-(4-isopropoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-il]-2-oxo-etilo

45 A una solución del clorhidrato del trans-8-cloro-1-(4-isopropoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno (0,090 g, 0,23 mmoles) y trietilamina (0,066 ml, 0,48 mmoles) en diclorometano (5 ml) se le añade a temperatura ambiente el cloruro de acetoxi-acetilo (0,031 g, 0,25 mmoles). Después de agitar durante 19 h se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Por cromatografía flash empleando como eluyente n-heptano/2-propanol se obtiene el compuesto epigrafiado (0,073 g, 70%) en forma de sólido blanco. EM m/e = 461 (M+H⁺).

Ejemplo 17

50 trans-1-[8-cloro-1-(4-isopropoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-il]-2-hidroxi-etanona

55 A una solución de acetato de trans-2-[8-cloro-1-(4-isopropoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-il]-2-oxo-etilo en metanol (5 ml) se le añade a temperatura ambiente una gota de una solución metanólica de metóxido sódico al 30 %. Se agita durante 40 minutos y se trata con agua. Se extrae la mezcla con tres porciones de éter de metilo y tert-butilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Por cromatografía flash empleando como eluyente n-heptano/2-propanol se obtiene el compuesto epigrafiado (0,033 g, 49%) en forma de sólido blanco. EM m/e = 419 (M+H⁺).

Ejemplo 18

60 trans-1-[8-cloro-1-(4-isopropoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-il]-etanona

65 A una solución del clorhidrato del trans-8-cloro-1-(4-isopropoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno (0,080 g, 0,20 mmoles) y trietilamina (0,059 ml, 0,42 mmoles) en diclorometano (5 ml) se le añade a temperatura ambiente el cloruro de acetilo (0,016 ml, 0,22 mmoles). Después de agitar durante 19 h se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Por cromatografía flash empleando como eluyente n-heptano/2-propanol se obtiene el compuesto epigrafiado (0,062 g, 77%) en forma de sólido blanco. EM m/e = 403 (M+H⁺).

Ejemplo 19

trans-8-fluor-1-(4-isopropoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo

5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 60% aplicando el procedimiento general IV.

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-isopropoxi-ciclohexanocarboxílico

Tiolactama: 7-fluor-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo

EM m/e = 445 (M+H⁺).

10

Ejemplo 20

clorhidrato de trans-8-fluor-1-(4-isopropoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento cuantitativo a partir de trans-8-fluor-1-(4-isopropoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo aplicando el procedimiento general V. EM m/e = 345 (M+H⁺).

Ejemplo 21

trans-8-fluor-1-(4-isopropoxi-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

20

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 77% a partir del clorhidrato de trans-8-fluor-1-(4-isopropoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído aplicando el procedimiento general VI. EM m/e = 359 (M+H⁺).

Ejemplo 22

cis-8-cloro-1-(4-isopropoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 64% aplicando el procedimiento general IV.

30 Hidrazida: hidrazida del ácido cis-4-isopropoxi-ciclohexanocarboxílico

Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo

EM m/e = 461 (M+H⁺).

Ejemplo 23

35 clorhidrato de cis-8-cloro-1-(4-isopropoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento cuantitativo a partir del cis-8-cloro-1-(4-isopropoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo aplicando el procedimiento general V. EM m/e = 361 (M+H⁺).

40

Ejemplo 24

cis-8-cloro-1-(4-isopropoxi-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

45 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 90% a partir del clorhidrato de cis-8-cloro-1-(4-isopropoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído aplicando el procedimiento general VI. EM m/e = 359 (M+H⁺).

Ejemplo 25

50 (RS)-trans-1-(4-sec-butoxi-ciclohexil)-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 71% aplicando el procedimiento general IV.

55 Hidrazida: hidrazida del ácido (RS)-trans-4-sec-butoxi-ciclohexanocarboxílico

Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo

EM m/e = 475 (M+H⁺).

Ejemplo 26

60 clorhidrato del (RS)-trans-1-(4-sec-butoxi-ciclohexil)-8-cloro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento cuantitativo a partir de (RS)-trans-1-(4-sec-butoxi-ciclohexil)-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo aplicando el procedimiento general V. EM m/e = 375 (M+H⁺).

Ejemplo 27

(RS)-trans-1-(4-sec-butoxi-ciclohexil)-8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 66% a partir del clorhidrato de (RS)-trans-8-cloro-1-(4-isopropoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído aplicando el procedimiento general VI. EM m/e = 389 (M+H⁺).

Ejemplo 28

(+)-trans-1-(4-sec-butoxi-ciclohexil)-8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

y

10 Ejemplo 29

(-)-trans-1-(4-sec-butoxi-ciclohexil)-8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

15 Se obtienen el (+)-trans-1-(4-sec-butoxi-ciclohexil)-8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y el (-)-trans-1-(4-sec-butoxi-ciclohexil)-8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno a partir del (RS)-trans-1-(4-sec-butoxi-ciclohexil)-8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno por separación mediante HPLC quiral en una columna Chiralpak AD empleado como eluyente n-heptano/etanol (4:1).

20 (+)-trans-1-(4-sec-butoxi-ciclohexil)-8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno (0,068 g, 36%) se obtiene en forma de sólido blanco. (EM m/e = 389 (M+H⁺), [α]_D = + 17,2 (c = 0,414, CHCl₃, 20°C).

25 (-)-trans-1-(4-sec-butoxi-ciclohexil)-8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno (0,035 g, 18%) se obtiene en forma de sólido blanco. (EM m/e = 389 (M+H⁺), [α]_D = -15,5 (c = 0,414, CHCl₃, 20°C).

Ejemplo 30

trans-8-cloro-1-(4-ciclobutoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo

30 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 86% aplicando el procedimiento general IV.

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-ciclobutoxi-ciclohexanocarboxílico

Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo

35 EM m/e = 473 (M+H⁺).

Ejemplo 31

clorhidrato del trans-8-cloro-1-(4-ciclobutoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

40 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento del 87% a partir del trans-8-cloro-1-(4-ciclobutoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo aplicando el procedimiento general V. EM m/e = 373 (M+H⁺).

Ejemplo 32

45 trans-8-cloro-1-(4-ciclobutoxi-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 51% a partir del clorhidrato de trans-8-cloro-1-(4-ciclobutoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído aplicando el procedimiento general VI. EM m/e = 387 (M+H⁺).

50 Ejemplo 33

cis-8-cloro-1-(4-ciclobutoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo

55 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 95% aplicando el procedimiento general IV.

Hidrazida: hidrazida del ácido cis-4-ciclobutoxi-ciclohexanocarboxílico

Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo

60 EM m/e = 473 (M+H⁺).

Ejemplo 34

clorhidrato de cis-8-cloro-1-(4-ciclobutoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

65 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento cuantitativo a partir del cis-8-cloro-1-(4-ciclobutoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo aplicando el procedimiento general V. EM m/e = 373 (M+H⁺).

Ejemplo 35

cis-8-cloro-1-(4-ciclobutoxi-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento cuantitativo a partir del clorhidrato del cis-8-cloro-1-(4-ciclobutoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído aplicando el procedimiento general VI. EM m/e = 387 (M+H⁺).

Ejemplo 36

trans-8-cloro-1-(4-ciclopentiloxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo

- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón en un rendimiento del 65% aplicando el procedimiento general IV.

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-Ciclopentiloxi-ciclohexanocarboxílico

- 15 Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo
EM m/e = 487 (M+H⁺).

Ejemplo 37

clorhidrato de trans-8-cloro-1-(4-ciclopentiloxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón en un rendimiento del 75% a partir del trans-8-cloro-1-(4-ciclopentiloxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo aplicando el procedimiento general V. EM m/e = 387 (M+H⁺).

Ejemplo 38

- 25 trans-8-cloro-1-(4-ciclopentiloxi-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 56% a partir del clorhidrato del trans-8-cloro-1-(4-ciclopentiloxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído aplicando el procedimiento general VI. EM m/e = 401 (M+H⁺).

30

Ejemplo 39

trans-8-cloro-1-(4-ciclohexiloxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo

- 35 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 74% aplicando el procedimiento general IV.

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-Ciclohexiloxi-ciclohexanocarboxílico

- 40 Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo.
EM m/e = 501 (M+H⁺).

Ejemplo 40

clorhidrato del trans-8-cloro-1-(4-ciclohexiloxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno

- 45 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 97% a partir del trans-8-cloro-1-(4-ciclohexiloxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo aplicando el procedimiento general V. EM m/e = 401 (M+H⁺).

Ejemplo 41

trans-8-cloro-1-(4-ciclohexiloxi-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno

- 50 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento del 69% a partir del clorhidrato del trans-8-cloro-1-(4-ciclohexiloxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno y paraformaldehído aplicando el procedimiento general VI. EM m/e = 415 (M+H⁺).

Ejemplo 42

cis-8-cloro-1-(4-ciclohexiloxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo

- 55 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 74% aplicando el procedimiento general IV.

60

Hidrazida: hidrazida del ácido cis-4-Ciclohexiloxi-ciclohexanocarboxílico

Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo.
EM m/e = 501 (M+H⁺).

Ejemplo 43

clorhidrato de cis-8-cloro-1-(4-ciclohexiloxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno

5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento cuantitativo a partir del cis-8-cloro-1-(4-ciclohexiloxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo aplicando el procedimiento general V. EM m/e = 401 (M+H⁺).

Ejemplo 44

10 cis-8-cloro-1-(4-ciclohexiloxi-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento del 75% a partir del clorhidrato del cis-8-cloro-1-(4-ciclohexiloxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno y paraformaldehído aplicando el procedimiento general VI. EM m/e = 415 (M+H⁺).

15 Ejemplo 45

(RS)-trans-8-cloro-1-[4-(2-metoxi-1-metil-etoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo

20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 54% aplicando el procedimiento general IV.

Hidrazida: hidrazida del ácido (RS)-trans-4-(2-metoxi-1-metil-etoxi)-ciclohexanocarboxílico

Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo

EM m/e = 491 (M+H⁺).

25

Ejemplo 46

clorhidrato del (RS)-trans-8-cloro-1-[4-(2-metoxi-1-metil-etoxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

30 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento cuantitativo a partir del (RS)-trans-8-cloro-1-[4-(2-metoxi-1-metil-etoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]-azuleno-5-carboxilato de tert-butilo aplicando el procedimiento general V. EM m/e = 391 (M+H⁺).

Ejemplo 47

35 (RS)-trans-8-cloro-1-[4-(2-metoxi-1-metil-etoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 79% a partir del clorhidrato del (RS)-trans-8-cloro-1-[4-(2-metoxi-1-metil-etoxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]-azuleno y paraformaldehído aplicando el procedimiento general VI. EM m/e = 405 (M+H⁺).

40 Ejemplo 48

(+)-trans-8-cloro-1-[4-(2-metoxi-1-metil-etoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y

Ejemplo 49

45 (-)-trans-8-cloro-1-[4-(2-metoxi-1-metil-etoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

50 Se obtienen el (+)-trans-8-cloro-1-[4-(2-metoxi-1-metil-etoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y el (-)-trans-8-cloro-1-[4-(2-metoxi-1-metil-etoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno a partir del (RS)-trans-8-cloro-1-[4-(2-metoxi-1-metil-etoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno mediante la separación por HPLC quiral en una columna Chiralpak AD empleando como eluyente n-heptano/etanol (3:1).

Se obtiene el (+)-trans-8-cloro-1-[4-(2-metoxi-1-metil-etoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno (0,081 g, 39%) en forma de sólido blanco.

55 (EM m/e = 405 (M+H⁺), [α]_D = + 5,75 (c = 0,574, CHCl₃, 20°C).

Se obtiene el (-)-trans-8-cloro-1-[4-(2-metoxi-1-metil-etoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno (0,078 g, 37%) en forma de sólido blanco.

60 (EM m/e = 405 (M+H⁺), [α]_D = -5,76 (c = 0,538, CHCl₃, 20°C).

Ejemplo 50

(RS)-trans-8-cloro-1-[4-(2-hidroxi-1-metil-etoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo

- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en un rendimiento del 39% aplicando el procedimiento general IV.

Hidrazida: hidrazida del ácido (RS)-trans-4-(2-hidroxi-1-metil-etoxi)-ciclohexanocarboxílico

Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo

10 EM m/e = 477 (M+H⁺).

Ejemplo 51

clorhidrato del (RS)-trans-2-[4-(8-cloro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-1-il)-ciclohexiloxi]-propan-1-ol

- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón en un rendimiento cuantitativo a partir de (RS)-trans-8-cloro-1-[4-(2-hidroxi-1-metil-etoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo aplicando el procedimiento general V.

20 EM m/e = 377 (M+H⁺).

Ejemplo 52

(RS)-trans-2-[4-(8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-1-il)-ciclohexiloxi]-propan-1-ol

- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento del 59% a partir del clorhidrato del (RS)-trans-2-[4-(8-cloro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-1-il)-ciclohexiloxi]-propan-1-ol y paraformaldehído aplicando el procedimiento general VI. EM m/e = 391 (M+H⁺).

Ejemplo 53

(RS)-trans-8-cloro-1-[4-(2-fluor-1-metil-etoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

- 30 A una solución de (RS)-trans-2-[4-(8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-1-il)-ciclohexiloxi]-propan-1-ol (0,055 g, 0,14 mmoles) en diclorometano (2 ml) se le añade a 0-5°C el trifluoruro de [bis(2-metoxietil)-amino]azufre (0,031 ml, 0,17 mmoles). Se agita a temperatura ambiente durante 18 h, se le añade más trifluoruro de [bis(2-metoxietil)-amino]azufre (0,016 ml, 0,08 mmoles) y se agita durante 4 h. Se reparte la mezcla reaccionante entre una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (30 ml) y acetato de etilo (30 ml). Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con dos porciones de 30 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Por cromatografía flash empleando como eluyente n-heptano/2-propanol se obtiene el compuesto epigrafiado (0,020 g, 36%) en forma de sólido blanco. EM m/e = 393 (M+H⁺).

40

Ejemplo 54

(RS)-trans-8-cloro-1-[4-(3,3,3-trifluor-1-metil-propoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo

- 45 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 28% aplicando el procedimiento general IV.

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(3,3,3-trifluor-1-metil-propoxi)-ciclohexanocarboxílico

Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo

50 EM m/e = 529 (M+H⁺).

Ejemplo 55

clorhidrato de (RS)-trans-8-cloro-1-[4-(3,3,3-trifluor-1-metil-propoxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

- 55 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento cuantitativo a partir del (RS)-trans-8-cloro-1-[4-(3,3,3-trifluor-1-metil-propoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo aplicando el procedimiento general V. EM m/e = 429 (M+H⁺).

Ejemplo 56

(RS)-trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(3,3,3-trifluor-1-metil-propoxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

- 60 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 55% a partir del clorhidrato del (RS)-trans-8-cloro-1-[4-(3,3,3-trifluor-1-metil-propoxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído aplicando el procedimiento general VI. EM m/e = 443 (M+H⁺).

65

Ejemplo 57

trans-8-cloro-1-[4-(oxetan-3-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo

5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 51% aplicando el procedimiento general IV.

Hidrazida: hidrazida del ácido cis/trans-4-(oxetan-3-iloxi)-ciclohexanocarboxílico

Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo

EM m/e = 475 (M+H⁺).

10

Ejemplo 58

trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(oxetan-3-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

15

a) clorhidrato del (RS)-trans-3-cloro-2-[4-(8-cloro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-1-il)-ciclohexil]-propan-1-ol

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento cuantitativo a partir de trans-8-cloro-1-[4-(oxetan-3-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo aplicando el procedimiento general V. EM m/e = 411 (M+H⁺).

20

b) (RS)-trans-3-cloro-2-[4-(8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-1-il)-ciclohexil]-propan-1-ol

25

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento del 87% a partir del clorhidrato del (RS)-trans-3-cloro-2-[4-(8-cloro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-1-il)-ciclohexil]-propan-1-ol y paraformaldehído aplicando el procedimiento general VI. EM m/e = 425 (M+H⁺).

c) trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(oxetan-3-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

30

A una solución del (RS)-trans-3-cloro-2-[4-(8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-1-il)-ciclohexil]-propan-1-ol (0,045 g, 0,11 mmoles) en tolueno (2 ml) se le añade el tert-butoxido potásico (0,013 g, 0,12 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se reparte la mezcla entre acetato de etilo y agua. Se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con dos porciones de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Por cromatografía flash empleando como eluyente n-heptano/2-propanol se obtiene el compuesto epigrafiado (0,10 g, 24%) en forma de sólido blanco. EM m/e = 389 (M+H⁺).

35

Ejemplo 59

trans-8-cloro-1-[4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo

40

y

Ejemplo 60

cis-8-cloro-1-[4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo

45

Se obtienen el trans-8-cloro-1-[4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo y el cis-8-cloro-1-[4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general IV después de la separación por cromatografía de columna flash.

50

Hidrazida: hidrazida del ácido cis/trans-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-ciclohexanocarboxílico (1:2)

Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo

55

Se obtiene el trans-8-cloro-1-[4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma blanca en un rendimiento del 26%. EM m/e = 503 (M+H⁺).

Se obtiene el cis-8-cloro-1-[4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma blanca en un rendimiento del 14%. EM m/e = 503 (M+H⁺).

60

Ejemplo 61

clorhidrato del trans-8-cloro-1-[4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-[4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo aplicando el procedimiento general V. EM m/e = 403 (M+H⁺).

65

Ejemplo 62

trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno

- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca en un rendimiento del 72% a partir del clorhidrato del trans-8-cloro-1-[4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno y paraformaldehído aplicando el procedimiento general VI. EM m/e = 417 (M+H⁺).

Ejemplo 63

clorhidrato de cis-8-cloro-1-[4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno

- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento cuantitativo a partir de cis-8-cloro-1-[4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo aplicando el procedimiento general V. EM m/e = 403 (M+H⁺).

Ejemplo 64

cis-8-cloro-5-metil-1-[4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno

- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento del 72% a partir del clorhidrato del cis-8-cloro-1-[4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno y paraformaldehído aplicando el procedimiento general VI. EM m/e = 417 (M+H⁺).
- 20

Ejemplo 65

trans-8-cloro-1-(4-trifluorometoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo

- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en un rendimiento del 33% aplicando el procedimiento general IV.

Hidrazida: hidrazida del ácido cis/trans-4-trifluorometoxi-ciclohexanocarboxílico

- 30 Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo
EM m/e = 487 (M+H⁺).

Ejemplo 66

clorhidrato de trans-8-cloro-1-(4-trifluorometoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

- 35 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en un rendimiento cuantitativo a partir de trans-8-cloro-1-(4-trifluorometoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo aplicando el procedimiento general V. EM m/e = 387 (M+H⁺).

Ejemplo 67

trans-8-cloro-5-metil-1-(4-trifluorometoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

- 40 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 76% a partir del clorhidrato de trans-8-cloro-1-(4-trifluorometoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído aplicando el procedimiento general VI. EM m/e = 401 (M+H⁺).
- 45

Ejemplo 68

trans-1-(4-tert-butoxi-ciclohexil)-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo

- 50 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en un rendimiento del 55% aplicando el procedimiento general IV.

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-tert-butoxi-ciclohexanocarboxílico

- 55 Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo
EM m/e = 475 (M+H⁺).

Ejemplo 69

cis-1-(4-tert-butoxi-ciclohexil)-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo

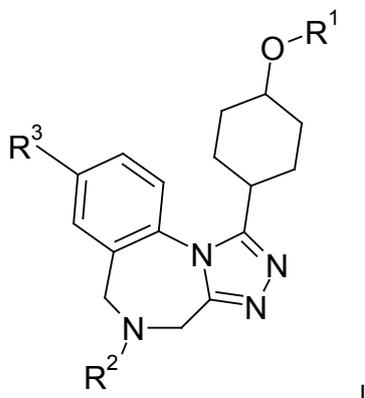
- 60 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón en un rendimiento del 63% aplicando el procedimiento general IV.

Hidrazida: hidrazida del ácido cis-4-tert-butoxi-ciclohexanocarboxílico

- 65 Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo. EM m/e = 475 (M+H⁺).

REIVINDICACIONES

1. El compuesto de la fórmula general I



5 en la que

R¹ es alquilo C₁₋₁₂ sin sustituir o sustituido por uno o más halógeno, hidroxilo, ciano o alcoxi C₁₋₁₂,
 cicloalquilo C₃₋₇ sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes elegidos con independencia entre sí
 entre B,
 10 heterocicloalquilo de 4-7 eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre O, N y S, dicho
 heterocicloalquilo está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes elegidos con independencia entre
 B,

R² es H,

15 alquilo C₁₋₁₂ sin sustituir o sustituido por uno o más OH, halógeno, ciano o
 alcoxi C₁₋₁₂,
 -(CH₂)_q-R^a, en el que R^a es fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, cada uno de ellos está sin sustituir o
 sustituido por uno o más sustituyentes elegido con independencia entre A,
 -(CH₂)_rNRⁱRⁱⁱ,
 20 -C(O)-alquilo C₁₋₁₂, dicho alquilo está sin sustituir o sustituido por uno o más OH, halógeno, ciano o alcoxi
 C₁₋₁₂,
 -C(O)(CH₂)_qOC(O)-alquilo C₁₋₁₂,
 -C(O)(CH₂)_qNRⁱRⁱⁱ,
 -C(O)O-alquilo C₁₋₁₂, dicho alquilo está sin sustituir o sustituido por uno o más OH, halógeno, ciano o alcoxi
 C₁₋₁₂,
 25 -S(O)₂-alquilo C₁₋₁₂,
 -S(O)₂NRⁱRⁱⁱ,

Rⁱ y Rⁱⁱ con independencia entre sí son H, alquilo C₁₋₁₂, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman
 un heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre N, O y S, dicho
 heterocicloalquilo está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes elegidos con independencia entre
 sí entre B,

q es el número 1, 2, 3 ó 4,

r es el número 2, 3 ó 4,

A es halógeno, ciano, OH, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇ o alcoxi C₁₋₇,

B es oxo, halógeno, OH, alquilo C₁₋₇ o alcoxi C₁₋₇,

35 R³ es Cl o F,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

40 R¹ es alquilo C₁₋₁₂, sin sustituir o sustituido por uno o más halógeno, hidroxilo o alcoxi C₁₋₁₂,
 cicloalquilo C₃₋₇, o
 heterocicloalquilo de 4-7 eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre O y S, dicho
 heterocicloalquilo está sin sustituir o sustituido por uno o más oxo, halógeno, OH, alquilo C₁₋₇ o alcoxi C₁₋₇.

45 3. El compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en la que R¹ es alquilo C₁₋₁₂ o
 cicloalquilo C₃₋₇.

4. El compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en la que R¹ es -CF₃, -CH(CH₃)-
 CH₂CF₃, -CH(CH₃)CH₂F, -CH(CH₃)CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂OMe, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, etilo, i-propilo,
 50 metilo, oxetanilo, sec-butilo, t-butilo o tetrahidro-pirano.

5. El compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en la que R¹ es i-propilo, ciclobutilo o ciclopentilo.
6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en el que
- 5 R² es H,
 alquilo C₁₋₁₂, sin sustituir o sustituido por uno o más OH,
 -(CH₂)_q-R^a, en el que R^a es fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones y q es el número 1, 2, 3 ó 4,
 -C(O)-alquilo C₁₋₁₂, dicho alquilo está sin sustituir o sustituido por uno o más OH,
 10 -C(O)(CH₂)_qOC(O)-alquilo C₁₋₁₂, en el que q es el número 1, 2, 3 ó 4,
 -C(O)O-alquilo C₁₋₁₂,
 -S(O)₂-alquilo C₁₋₁₂ o
 -S(O)₂NRⁱRⁱⁱ, en el que Rⁱ y Rⁱⁱ con independencia entre sí son H o alquilo C₁₋₁₂.
- 15 7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en el que R² es alquilo C₁₋₁₂
8. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en el que R² es 2-hidroxi-etilo, -C(O)-CH₂OC(O)metilo, -C(O)hidroximetilo, -C(O)metilo, -C(O)O-t-butilo, -CH₂-piridin-2-ilo, H, i-propilo, metilo, -S(O)₂metilo o -S(O)₂N(metilo)₂.
- 20 9. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, en el que R² es metilo.
10. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, en el que R³ es Cl.
- 25 11. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, dicho compuesto se elige entre:
 trans-8-cloro-1-(4-etoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo;
 trans-8-cloro-1-(4-etoxi-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno;
 trans-8-cloro-1-(4-isopropoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo;
 trans-8-cloro-1-(4-isopropoxi-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno;
 30 trans-8-cloro-1-(4-isopropoxi-ciclohexil)-5-metanosulfonyl-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno;
 trans-2-[8-cloro-1-(4-isopropoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-il]-etanol;
 trans-8-cloro-1-(4-isopropoxi-ciclohexil)-5-isopropil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno;
 dimetilamida del ácido trans-8-cloro-1-(4-isopropoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-sulfónico;
 trans-8-cloro-1-(4-isopropoxi-ciclohexil)-5-piridin-2-ilmetil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno;
 35 trans-acetato de 2-[8-cloro-1-(4-isopropoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-il]-2-oxo-etilo;
 trans-1-[8-cloro-1-(4-isopropoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-il]-2-hidroxi-etanona;
 trans-1-[8-cloro-1-(4-isopropoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-il]-etanona;
 trans-8-fluor-1-(4-isopropoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo;
 cis-8-cloro-1-(4-isopropoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo;
 40 (RS)-trans-1-(4-sec-butoxi-ciclohexil)-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo;
 (RS)-trans-1-(4-sec-butoxi-ciclohexil)-8-cloro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno, clorhidrato;
 (RS)-trans-1-(4-sec-butoxi-ciclohexil)-8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno;
 (+)-trans-1-(4-sec-butoxi-ciclohexil)-8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno;
 (-)-trans-1-(4-sec-butoxi-ciclohexil)-8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno;
 45 trans-8-cloro-1-(4-ciclobutoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo;
 trans-8-cloro-1-(4-ciclobutoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno, clorhidrato;
 trans-8-cloro-1-(4-ciclobutoxi-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno;
 cis-8-cloro-1-(4-ciclobutoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo;
 cis-8-cloro-1-(4-ciclobutoxi-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno;
 50 trans-8-cloro-1-(4-ciclopentiloxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo;
 trans-8-cloro-1-(4-ciclopentiloxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno, clorhidrato;
 trans-8-cloro-1-(4-ciclopentiloxi-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno;
 trans-8-cloro-1-(4-ciclohexiloxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo;
 trans-8-cloro-1-(4-ciclohexiloxi-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno;
 55 (RS)-trans-8-cloro-1-[4-(2-metoxi-1-metil-etoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo;
 (RS)-trans-8-cloro-1-[4-(2-metoxi-1-metil-etoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno;
 (-)-trans-8-cloro-1-[4-(2-metoxi-1-metil-etoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno;
 (RS)-trans-8-cloro-1-[4-(2-hidroxi-1-metil-etoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo;
 60 (RS)-trans-8-cloro-1-[4-(2-fluor-1-metil-etoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno;
 (RS)-trans-8-cloro-1-[4-(3,3,3-trifluor-1-metil-propoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo;
 (RS)-trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(3,3,3-trifluor-1-metil-propoxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]-azuleno;
 65 trans-8-cloro-1-[4-(oxetan-3-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo;

trans-8-cloro-1-[4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo;

cis-8-cloro-1-[4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo o

5 trans-1-(4-tert-butoxi-ciclohexil)-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo.

12. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11, dicho compuesto se elige entre el trans-8-cloro-1-(4-isopropoxi-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno, el trans-8-cloro-1-(4-ciclobutoxi-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y el trans-8-cloro-1-(4-ciclopentiloxi-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno.

10

13. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12, dicho compuesto es el trans-8-cloro-1-(4-ciclopentiloxi-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno.

15 14. Un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 para el uso como sustancia terapéuticamente activa.

15. Un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 para el uso en la prevención o el tratamiento de la dismenorrea, disfunción sexual masculina o femenina, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, ansiedad, trastornos depresivos, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia y comportamiento agresivo.

20

16. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13.