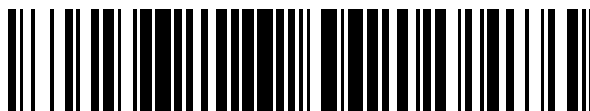


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 932**

51 Int. Cl.:
C07D 487/10 (2006.01)
C07D 495/10 (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09745058 .9**
96 Fecha de presentación: **04.11.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2356123**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.08.2011**

54 Título: **Espiro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulenos**

30 Prioridad:
13.11.2008 EP 08169028

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.12.2012

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

72 Inventor/es:
BISSANTZ, CATERINA;
GOETSCHI, ERWIN;
JAKOB-ROETNE, ROLAND;
MASCIADRI, RAFFAELLO;
PINARD, EMMANUEL;
RATNI, HASANE;
ROGERS-EVANS, MARK y
SCHNIDER, PATRICK

74 Agente/Representante:
ISERN JARA, Jorge

ES 2 391 932 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

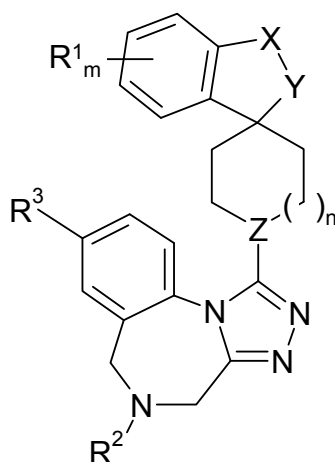
Espiro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulenos

5 La presente invención se refiere a derivados de espiro-dihidrotetraazabenzazuleno, es decir, derivados de espiro-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.

En particular, la presente invención se refiere a derivados de espiro-dihidrotetraazabenzazuleno de la fórmula I



en la que R^1 , R^2 , R^3 , X, Y, Z, m y n tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

20 **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 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, F256-70, 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, supl. 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 (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 behavior 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 (*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”).
- La WO 2006/021 882 se refiere a triazolobenzodiazepinas y su empleo como antagonistas de vasopresina. La WO 2008/084 005 se refiere a derivados de espiropiperidnglicinamida como antagonistas receptores de V1a. Serradeil-Le Gal *et al.* (*progress in Brain Research*, 139(1), 2002, 197-2010) describe antagonistas receptores de vasopresina no peptídicos en el desarrollo de ligandos receptores de V_{1a}, V₂ y V_{1b} selectivos y oralmente activos.
- 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 farmacológico.
- 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, etilo e isopropilo.

5 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. Son preferidos el metoxi y el tert-butoxi.

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

10 El término "ciano" indica un grupo -CN.

El término "halo" o "halógeno" indica cloro, yodo, flúor y bromo.

15 El término "halo-alquilo C₁₋₇" o "haloalquilo C₁₋₇" indica un resto alquilo C₁₋₇ ya definido antes, 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 C₁₋₇ 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 C₁₋₇ preferidos están el difluor- o trifluor-metilo o -etilo.

20 El término "heterocicloalquilo" se emplea aquí para indicar un anillo saturado monovalente de 3 a 7 eslabones, que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre N, O y S. Los ejemplos de restos heterocicloalquilo son el tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo o piperazinilo. El heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido del modo que aquí se describe.

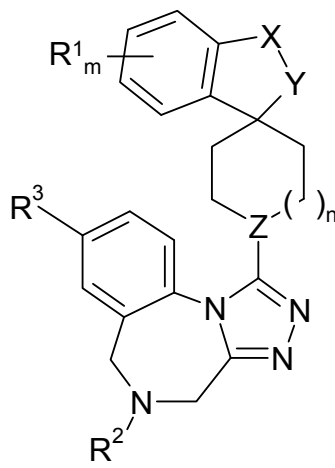
25 Los términos "heteroarilo" y "heteroarilo de 5 ó 6 eslabones" indican un anillo monocíclico aromático monovalente, de 5 ó 6 eslabones, que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son C. Son preferidos los heteroarilo de 6 eslabones. Los ejemplos de restos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

30 El término "oxo" referido a sustituyentes del heterocicloalquilo indica que un átomo de oxígeno está unido al anillo heterocicloalquilo. Por lo tanto, "oxo" puede indicar que se han reemplazado dos átomos de hidrógeno de un átomo de 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. Es preferido el grupo "oxo" en el que al azufre adopta la forma de grupo -SO₂.

35 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.

40 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.

45 En detalle, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I)



en la que

X-Y es C(R^aR^b)-O, en el que R^a y R^b en cada caso con independencia entre sí son H o alquilo C₁₋₄,

- $C(R^cR^d)-S(O)_p$, en el que R^c y R^d en cada caso con independencia entre sí son H o alquilo C_{1-4} ,
 $C(O)O$,
 CH_2OCH_2 ,
 CH_2CH_2O , o
 5 Z es CH o N;
 R^1 es halógeno, ciano, alcoxi C_{1-4} o alquilo C_{1-4} ,
 R^2 es H,
 alquilo C_{1-12} , sin sustituir o sustituido por uno o más OH, halógeno, ciano o alcoxi C_{1-12} ,
 10 $-(CH_2)_q-R^e$, en el que R^e 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,
 $-(CH_2)_rNR^iR^{ii}$,
 $-C(O)$ -alquilo C_{1-12} , en el que alquilo C_{1-12} está sin sustituir o sustituido por uno o más OH, halógeno, ciano o alcoxi
 C_{1-12} ,
 15 $-C(O)(CH_2)_qOC(O)$ -alquilo C_{1-12} ,
 $-C(O)(CH_2)_qNR^iR^{ii}$,
 $-C(O)O$ -alquilo C_{1-12} , en el que 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} , o
 $-S(O)_2NR^iR^{ii}$,
 20 R^i y R^{ii} en cada caso con independencia entre sí son H, alquilo C_{1-12} , o junto con el 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 B,
 A es halógeno, ciano, OH, alquilo C_{1-7} , halo-alquilo C_{1-7} o alcoxi C_{1-7} ,
 B es oxo, halógeno, OH, alquilo C_{1-7} o alcoxi C_{1-7} ,
 25 R^3 es Cl o F,
 n es el número 1 ó 2
 m es el número 0, 1, 2, 3 ó 4,
 p es el número 0, 1 ó 2,
 q es el número 1, 2, 3 ó 4, con preferencia el 1,
 30 r es el número 2, 3 ó 4,
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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

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 combi-
 40 nación 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.

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

salmuera	solución acuosa saturada de cloruro sódico
EDTA	etilendiamina-tetraacetato
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico
HPLC	cromatografía de líquidos de alta eficacia
reactivo de Lawesson	1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro de 2,4-bis(4-metoxifenilo)
EM	espectroscopía de masas
RMN	resonancia magnética nuclear
RNA	ácido ribonucleico
t.amb.	temperatura ambiente
PCR-RT	reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa
Tris	aluminio-tris(8-hidroxiquinolina)

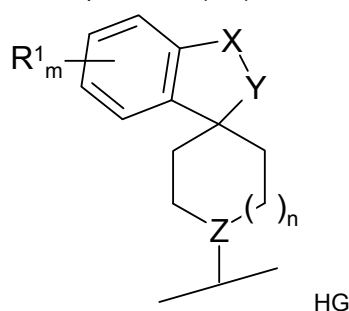
Tabla 1: abreviaturas

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

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

5 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.

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



20 en la que por lo menos el espiroátomo y también Z que son CH son átomos de carbono asimétricos. Se da por supuesto que la presente invención incluye todos los enantiómeros individuales de grupos de cabeza y las mezclas de los enantiómeros correspondientes.

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

25 En ciertas formas de ejecución, X-Y tiene el significado definido antes, es decir, X-Y es C(R^aR^b)-O, en el que R^a y R^b en cada caso con independencia entre sí son H o alquilo C₁₋₄, C(R^cR^d)-S(O)_p, en el que R^c y R^d en cada caso con independencia entre sí son H o alquilo C₁₋₄ y p es el número 0, 1 ó 2,
30 C(O)O,
CH₂OCH₂ o
CH₂CH₂O.

35 En ciertas formas de ejecución, R^a y R^b en cada caso con independencia entre sí, son H o metilo; en ciertas formas de ejecución, R^a es H y R^b es H o metilo.

40 En ciertas formas de ejecución, R^c y R^d en cada caso con independencia entre sí son H o metilo; en ciertas formas de ejecución, R^c es H y R^d es H o metilo; en ciertas formas de ejecución, R^c y R^d son H. En ellas, p es el número 0, 1 ó 2, con preferencia el 0 o el 2.

En ciertas formas de ejecución, n es el número 1.

En ciertas formas de ejecución, n es el número 2.

45 En ciertas formas de ejecución, Z tiene el significado definido antes, es decir, CH o N.

En ciertas formas de ejecución, Z es CH.

50 En ciertas formas de ejecución, Z es N.

En ciertas formas de ejecución, R¹ tiene el significado definido antes, i.e. halógeno, ciano, alcoxi C₁₋₇ o alquilo C₁₋₇. En ciertas formas de ejecución, R¹ es halógeno, ciano, metoxi o metilo. En ciertas formas de ejecución, R¹ es halógeno. En ciertas formas de ejecución, R¹ es F o Cl, con preferencia F. En ellas, m es el número 0, 1, 2, 3 ó 4; con preferencia el 0 o el 1.

55

- En ciertas formas de ejecución, R^1 es halógeno.
- En ciertas formas de ejecución, R^1 es F.
- 5 En ciertas formas de ejecución, m es el número 0.
- En ciertas formas de ejecución, m es el número 1.
- 10 En ciertas formas de ejecución, X-Y es $C(R^aR^b)-O$, en el que R^a y R^b en cada caso con independencia entre sí son H o metilo; $CH_2-S(O)_p$, en el que p es el número 0 ó 2; $C(O)O$; CH_2OCH_2 o CH_2CH_2O ; Z es CH o N y n es el número 1 ó 2.
- En ciertas formas de ejecución, X-Y es $C(R^aR^b)-O$, en el que R^a y R^b en cada caso con independencia entre sí son H o metilo; $CH_2-S(O)_p$, en el que p es el número 0 ó 2; $C(O)O$; CH_2OCH_2 o CH_2CH_2O .
- 15 En ciertas formas de ejecución, X-Y es $C(H,Me)-O$, CH_2-O , $CH_2-S(O)_2$, CH_2-S , $C(O)O$; CH_2OCH_2 o CH_2CH_2O .
- En ciertas formas de ejecución, X-Y es CH_2-O- , $C(H,Me)-O-$ o CH_2OCH_2 .
- 20 En ciertas formas de ejecución, X-Y es $C(R^aR^b)-O$, en el que R^a y R^b en cada caso con independencia entre sí son H o metilo.
- En ciertas formas de ejecución, X-Y es $C(H,metil)-O$.
- 25 En ciertas formas de ejecución, X-Y es CH_2-O .
- En ciertas formas de ejecución, X-Y es $CH_2-S(O)_p$, en el que p es el número 0 ó 2.
- En ciertas formas de ejecución, X-Y es $CH_2-S(O)_2$.
- 30 En ciertas formas de ejecución, X-Y es CH_2-S .
- En ciertas formas de ejecución, X-Y es $C(O)O$.
- 35 En ciertas formas de ejecución, X-Y es CH_2OCH_2 .
- En ciertas formas de ejecución, X-Y es CH_2CH_2O .
- 40 En ciertas formas de ejecución de la invención, R^3 es Cl o F.
- En ciertas formas de ejecución de la invención, R^3 es Cl.
- En ciertas formas de ejecución de la invención, R^3 es F.
- 45 En ciertas formas de ejecución de la invención, R^2 tiene el significado definido antes.
- En ciertas formas de ejecución de la invención, R^2 es H, alquilo C_{1-7} sin sustituir o sustituido por uno o más OH, con preferencia alquilo C_{1-7} ,
 - CH_2 -piridinilo,
 - $C(O)$ -alquilo C_{1-7} ,
 - $C(O)CH_2NR^iR^{ii}$, en el que R^i y R^{ii} en cada caso con independencia entre sí se eligen entre alquilo C_{1-7} ,
 - $C(O)O$ -alquilo C_{1-7} o
 - $S(O)_2NR^iR^{ii}$, en el que R^i y R^{ii} en cada caso con independencia entre sí se eligen entre alquilo C_{1-7} .
- 50 Los ejemplos de R^2 son H, metilo, i-propilo, hidroxietilo, piridin-2-il-metilo, metilcarbonilo, N,N-dimetilamino-metil-carbonilo, metoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo o N,N-dimetilaminosulfonilo. Los R^2 preferidos son metilo o i-propilo.
- En ciertas formas de ejecución de la invención, R^2 es H.
- 60 En ciertas formas de ejecución de la invención, R^2 es alquilo C_{1-7} sin sustituir o sustituido por uno o más OH, con preferencia alquilo C_{1-7} .
- En ciertas formas de ejecución de la invención, R^2 es metilo.
- 65 En ciertas formas de ejecución de la invención, R^2 es i-propilo.

En ciertas formas de ejecución de la invención, R² es hidroxietilo.

En ciertas formas de ejecución de la invención, R² es -CH₂-piridinilo.

5 En ciertas formas de ejecución de la invención, R² es piridin-2-il-metilo.

En ciertas formas de ejecución de la invención, R² es -C(O)-alquilo C₁₋₇.

En ciertas formas de ejecución de la invención, R² es metilcarbonilo.

10 En ciertas formas de ejecución de la invención, R² es -C(O)CH₂NRⁱRⁱⁱ, en el que Rⁱ y Rⁱⁱ en cada caso con independencia entre sí se eligen entre alquilo C₁₋₇.

En ciertas formas de ejecución de la invención, R² es N,N-dimetilamino-metil-carbonilo.

15 En ciertas formas de ejecución de la invención, R² es -C(O)O-alquilo C₁₋₇.

En ciertas formas de ejecución de la invención, R² es metoxycarbonilo.

20 En ciertas formas de ejecución de la invención, R² es t-butoxicarbonilo.

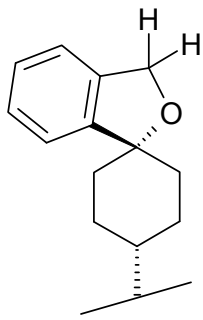
En ciertas formas de ejecución de la invención, R² es S(O)₂NRⁱRⁱⁱ, en el que Rⁱ y Rⁱⁱ en cada caso con independencia entre sí se eligen entre alquilo C₁₋₇.

25 En ciertas formas de ejecución de la invención, R² es N,N-dimetilaminosulfonilo.

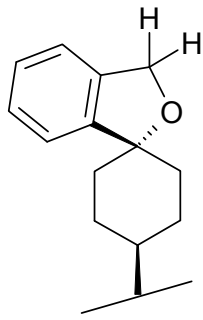
En ciertas formas de ejecución de la invención, los grupos de cabeza espirocíclicos se eligen entre:

30 (1s,4's)-3H-espiro[2-benzofurano-1,1'-ciclohexan]-4'-ilo,
 (1r,4'r)-3H-espiro[2-benzofurano-1,1'-ciclohexan]-4'-ilo,
 1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilo,
 7-fluor-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilo,
 6-fluor-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilo,
 5-fluor-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilo,
 3-metil-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-ilo,
 35 3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-on-1'-ilo,
 1'H,3H-espiro[2-benzotiofeno-1,4'-piperidin]-1'-ilo,
 2,2-dióxido-1'H,3H-espiro[2-benzotiofeno-1,4'-piperidin]-1'-ilo,
 1H-espiro[isocromeno-4,4'-piperidin]-1'-ilo,
 3,4-dihidro-1'H-espiro[isocromeno-1,4'-piperidin]-1'-ilo,
 40 (4S)-3'H-espiro[azepano-4,1'-[2]benzofuran]-ilo y
 (4R)-3'H-espiro[azepano-4,1'-[2]benzofuran]-ilo.

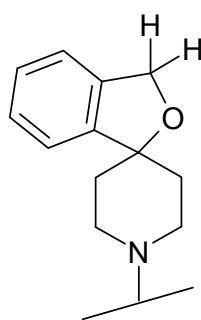
En ciertas formas de ejecución, el grupo de cabeza espirocíclico HG es:



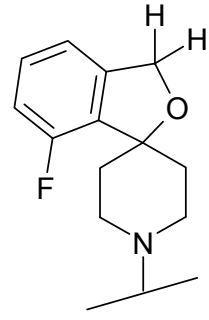
HG-1



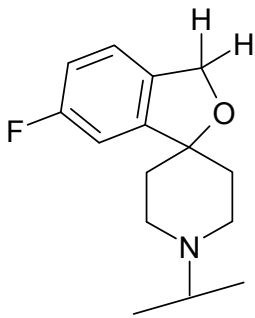
HG-2



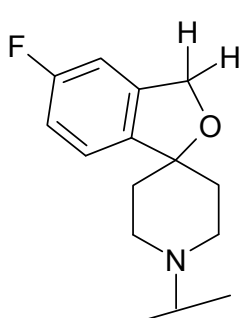
HG-3



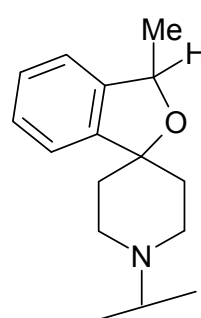
HG-4



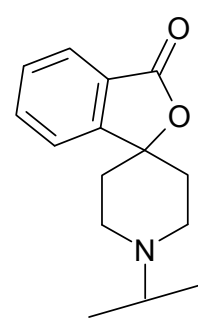
HG-5



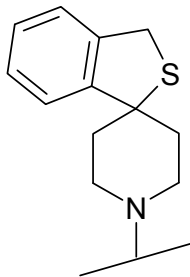
HG-6



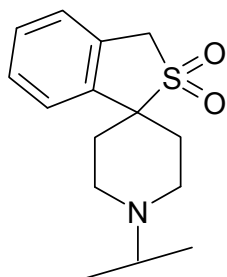
HG-7



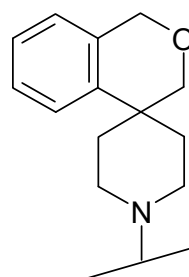
HG-8



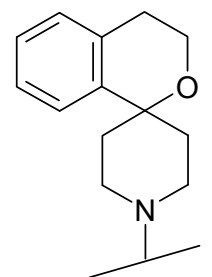
HG-9



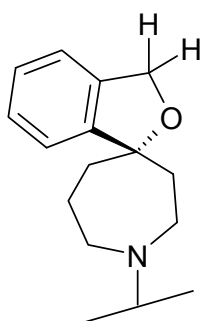
HG-10



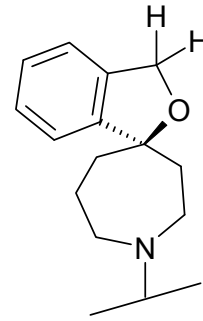
HG-11



HG-12

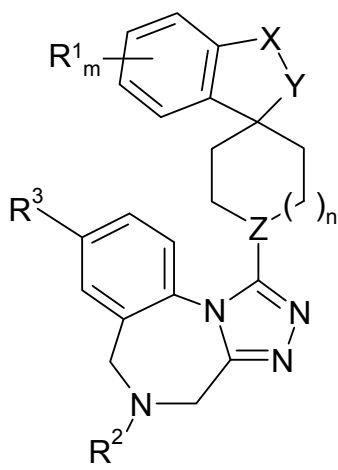


HG-13



HG-14

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



I

en la que

X-Y es C(R^aR^b)-O, en la que R^a y R^b en cada caso con independencia entre sí son H o metilo,

CH₂-S(O)_p, en el que p es el número 0 ó 2,

5

C(O)O,

CH₂OCH₂,

CH₂CH₂O,

Z es CH o N;

R¹ es halógeno y m es el número 0 ó 1;

10

R² es H,

alquilo C₁₋₇ sin sustituir o sustituido por uno o más OH, con preferencia alquilo C₁₋₇,

-CH₂-piridinilo,

-C(O)-alquilo C₁₋₇,

-C(O)CH₂NRⁱRⁱⁱ, en el que Rⁱ y Rⁱⁱ en cada caso con independencia entre sí se eligen entre alquilo C₁₋₇,

15

-C(O)O-alquilo C₁₋₇ o

-S(O)₂NRⁱRⁱⁱ, en el que Rⁱ y Rⁱⁱ en cada caso con independencia entre sí se eligen entre alquilo C₁₋₇;

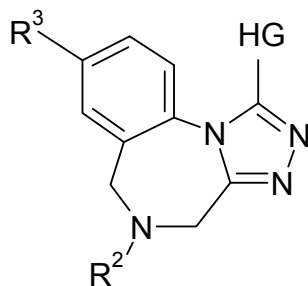
R³ es Cl o F, con preferencia Cl,

n es el número 1 ó 2,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

En cierta forma de ejecución de la invención, el compuesto de la fórmula I se proporciona en forma de subconjunto de la fórmula I'



I'

en la que

25 HG se elige entre uno cualquiera de los grupos de HG-1 a HG-14 ya descritos antes,

R² es H,

alquilo C₁₋₇ sin sustituir o sustituido por uno o más OH, con preferencia alquilo C₁₋₇,

-CH₂-piridinilo,

-C(O)-alquilo C₁₋₇,

30

-C(O)CH₂NRⁱRⁱⁱ, en el que Rⁱ y Rⁱⁱ en cada caso con independencia entre sí se eligen entre alquilo C₁₋₇,

-C(O)O-alquilo C₁₋₇ o

-S(O)₂NRⁱRⁱⁱ, en el que Rⁱ y Rⁱⁱ en cada caso con independencia entre sí se eligen entre alquilo C₁₋₇;

R³ es Cl o F, con preferencia Cl,

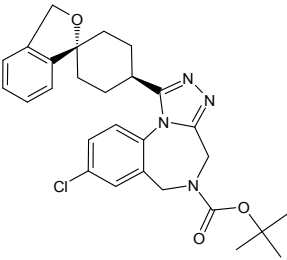
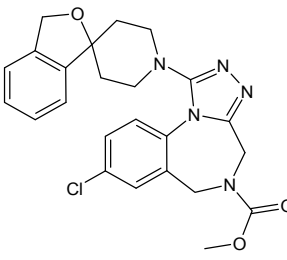
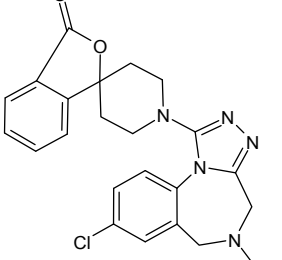
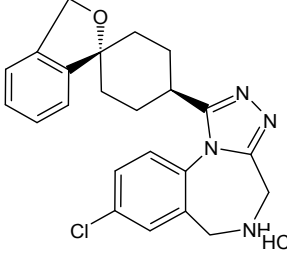
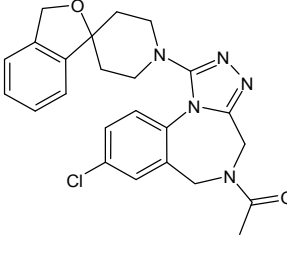
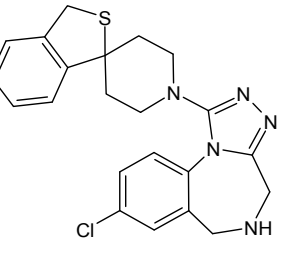
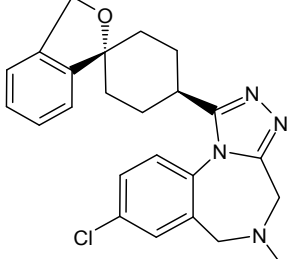
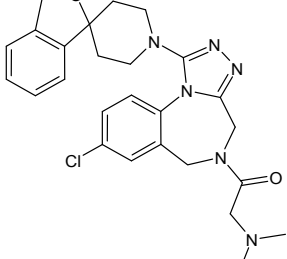
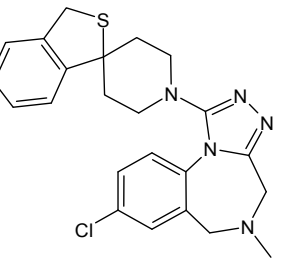
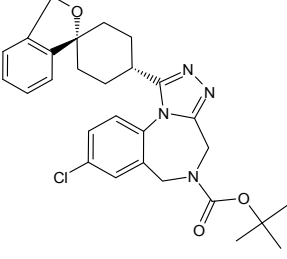
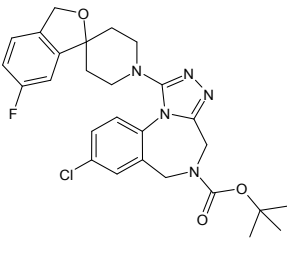
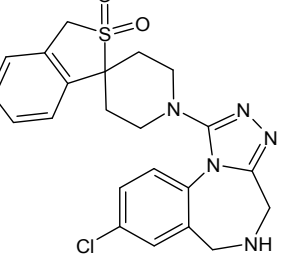
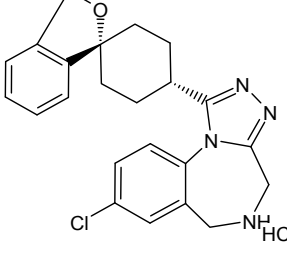
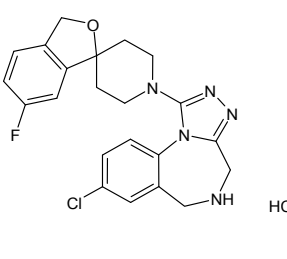
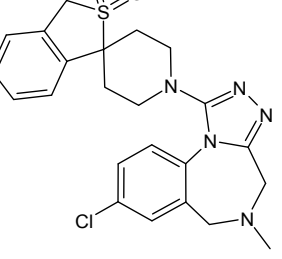
n es el número 1 ó 2,

35

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los ejemplos del compuesto según la invención se presentan en la parte experimental. En la tabla que sigue se recogen listas de ejemplos de compuestos.

ES 2 391 932 T3

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
1		14		27	
2		15		28	
3		16		29	
4		17		30	
5		18		31	

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
6		19		32	
7		20		33	
8		21		34	
9		22		35	
10		23		36	

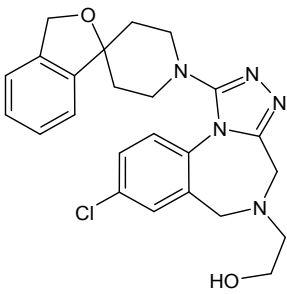
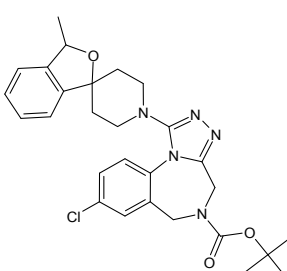
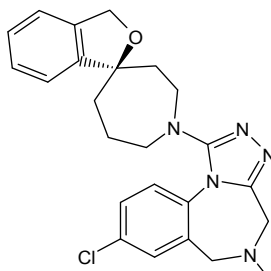
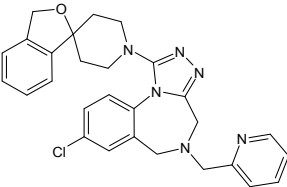
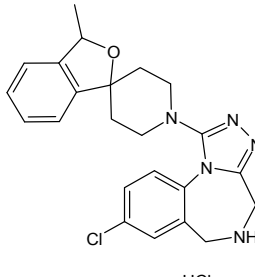
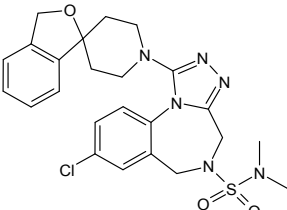
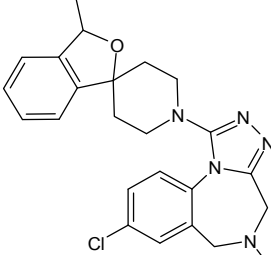
Ej.	Estructura	Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
11		24		37	
12		25	 HCl		
13		26			

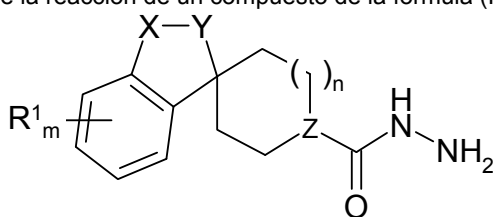
Tabla 2: Estructuras de ejemplos seleccionados.

Los compuestos preferidos de la invención son los que se presentan en los ejemplos. Son especialmente preferidos:

- 5 8-cloro-1-[(1r,4'r)-3H-espiro[2-benzofurano-1,1'-ciclohexan]-4'-il]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo;
- 8-cloro-1-[(1r,4'r)-3H-espiro[2-benzofurano-1,1'-ciclohexan]-4'-il]-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina, clorhidrato;
- 8-cloro-5-metil-1-[(1r,4'r)-3H-espiro[2-benzofurano-1,1'-ciclohexan]-4'-il]-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina;
- 10 8-cloro-1-[(1s,4's)-3H-espiro[2-benzofurano-1,1'-ciclohexan]-4'-il]-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina, clorhidrato;
- 8-cloro-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo;
- 15 8-cloro-5-metil-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina;
- 8-cloro-5-isopropil-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina;
- 8-cloro-5-(piridin-2-ilmetil)-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina;
- 20 5-acetil-8-cloro-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina;
- 2-[8-cloro-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina-5(6H)-il]-N,N-dimetil-2-oxoetamina;
- 25 8-cloro-1-(6-fluor-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo;
- 8-cloro-1-(6-fluor-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-5-metil-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina;
- 8-cloro-1-(7-fluor-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-5-metil-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina;

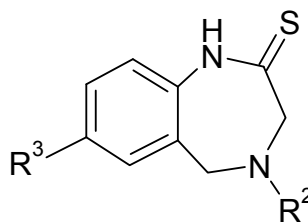
8-cloro-1-(5-fluor-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-5-metil-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-[1,4]benzodiazepina;
 8-cloro-1-(3-metil-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo;
 5 8-cloro-5-metil-1-(3-metil-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina;
 1'-(8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-il)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;
 8-cloro-5-metil-1-(1'H,3H-espiro[2-benzotiofeno-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina;
 10 8-cloro-1-(2,2-dióxido-1'H,3H-espiro[2-benzotiofeno-1,4'-piperidin]-1'-il)-5-metil-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina;
 1'-(8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-il)-1H-espiro[isocromeno-4,4'-piperidina];
 1'-(8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-il)-3,4-dihidroespiro[isocromeno-1,4'-piperidina];
 15 (+)-1-(8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-il)-3'H-espiro[azepano-4,1'-[2]benzofurano]; o
 (-)-1-(8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-il)-3'H-espiro[azepano-4,1'-[2]benzofurano].
 Los más preferidos son los compuestos siguientes:
 (+)-1-(8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-il)-3'H-espiro[azepano-4,1'-[2]benzofurano],
 8-cloro-5-metil-1-[(1r,4'r)-3H-espiro[2-benzofurano-1,1'-ciclohexan]-4'-il]-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina,
 25 8-cloro-5-metil-1-(3-metil-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina,
 (-)-1-(8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-il)-3'H-espiro[azepano-4,1'-[2]benzofurano],
 8-cloro-5-metil-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina,
 30 1'-(8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-il)-1H-espiro[isocromeno-4,4'-piperidina],
 8-cloro-1-(6-fluor-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-5-metil-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-[1,4]benzodiazepina,
 8-cloro-5-isopropil-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-[1,4]benzodiazepina o
 35 8-cloro-1-(5-fluor-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-5-metil-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-[1,4]benzodiazepina.

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



II

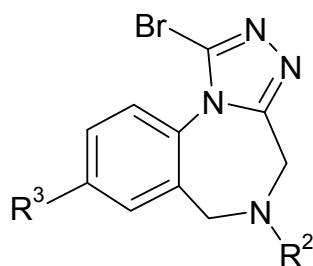
con un compuesto de la fórmula (III)



III

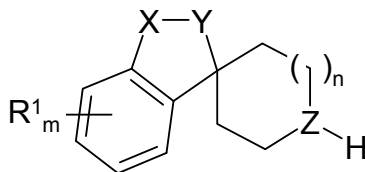
para obtener un compuesto de la fórmula (I-1), en la que R¹, R², X-Y, m y n tienen los significados definidos anteriormente para la fórmula (I) y Z significa CH.

En otra forma de ejecución, los compuestos de la fórmula (I) de la invención pueden obtenerse por un proceso que consiste en el paso de la reacción de un compuesto de la fórmula (IV)



IV

con un compuesto de la fórmula (IV)



V

5 para obtener un compuesto de la fórmula (I-2), en la que R^1 , R^2 , X-Y, m y n tienen los significados definidos anteriormente para la fórmula (I) y Z significa N.

Cierta forma de ejecución de la invención es un compuesto descrito en una cualquiera de las formas de ejecución, que se puede obtener por un proceso ya descrito antes.

10 Cierta forma de ejecución de la invención es un compuesto descrito en una cualquiera de las formas de ejecución, si se obtiene por un proceso ya descrito antes.

Cierta forma de ejecución de la invención es un compuesto descrito en una cualquiera de las formas de ejecución para el uso como sustancia terapéuticamente activa.

15 Cierta forma de ejecución de la invención es 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.

Cierta forma de ejecución de la invención es una composición farmacéutica que contiene un compuesto descrito en una cualquiera de las formas de ejecución.

25 Cierta forma de ejecución de la invención es 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.

30 Cierta forma de ejecución de la invención es el uso de un compuesto descrito en una cualquiera de las formas de ejecución para la fabricación de un medicamento.

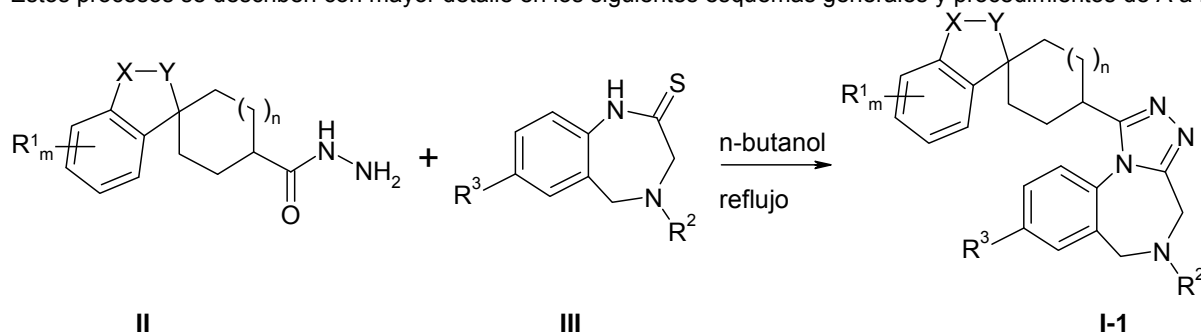
35 Cierta forma de ejecución de la invención es el uso de un compuesto descrito en una cualquiera de las formas de ejecución para la fabricación de un medicamento, dicho medicamento es útil para la prevención o el tratamiento de la dismenorrea, disfunción sexual masculina o femenina, hipertensión, fallo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

40 Se describe también 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.

45 Se describe también 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,

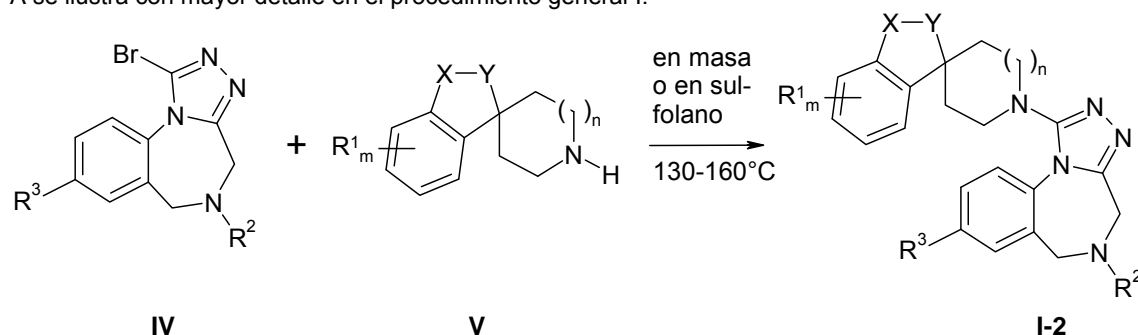
síndrome nefrótico, ansiedad, trastornos depresivos, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia y comportamiento agresivo, dicho método consiste en administrar un compuesto definido en una cualquiera de las reivindicaciones a un ser humano o a un animal.

5 Estos procesos se describen con mayor detalle en los siguientes esquemas generales y procedimientos de A a H.



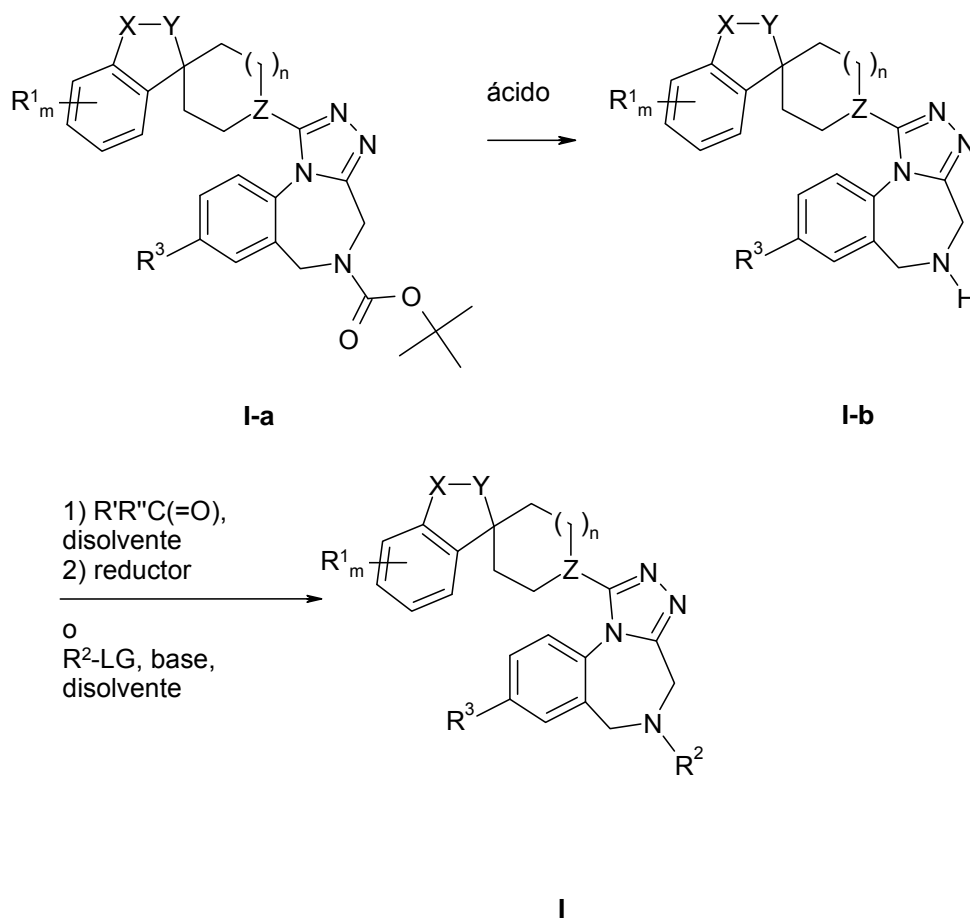
Esquema 1: Esquema general A

10 Los compuestos de la fórmula (I-1) (compuestos de la fórmula (I), en la que Z es CH) pueden obtenerse por condensación térmica de un derivado de hidrazida de la fórmula (II) y un derivado de tiolactama de la fórmula (III). Los compuestos de la fórmula (II) pueden obtenerse con arreglo al esquema general E que se describe a continuación. La síntesis de los compuestos de la fórmula (III) se describe en el siguiente esquema general D. El esquema general A se ilustra con mayor detalle en el procedimiento general I.



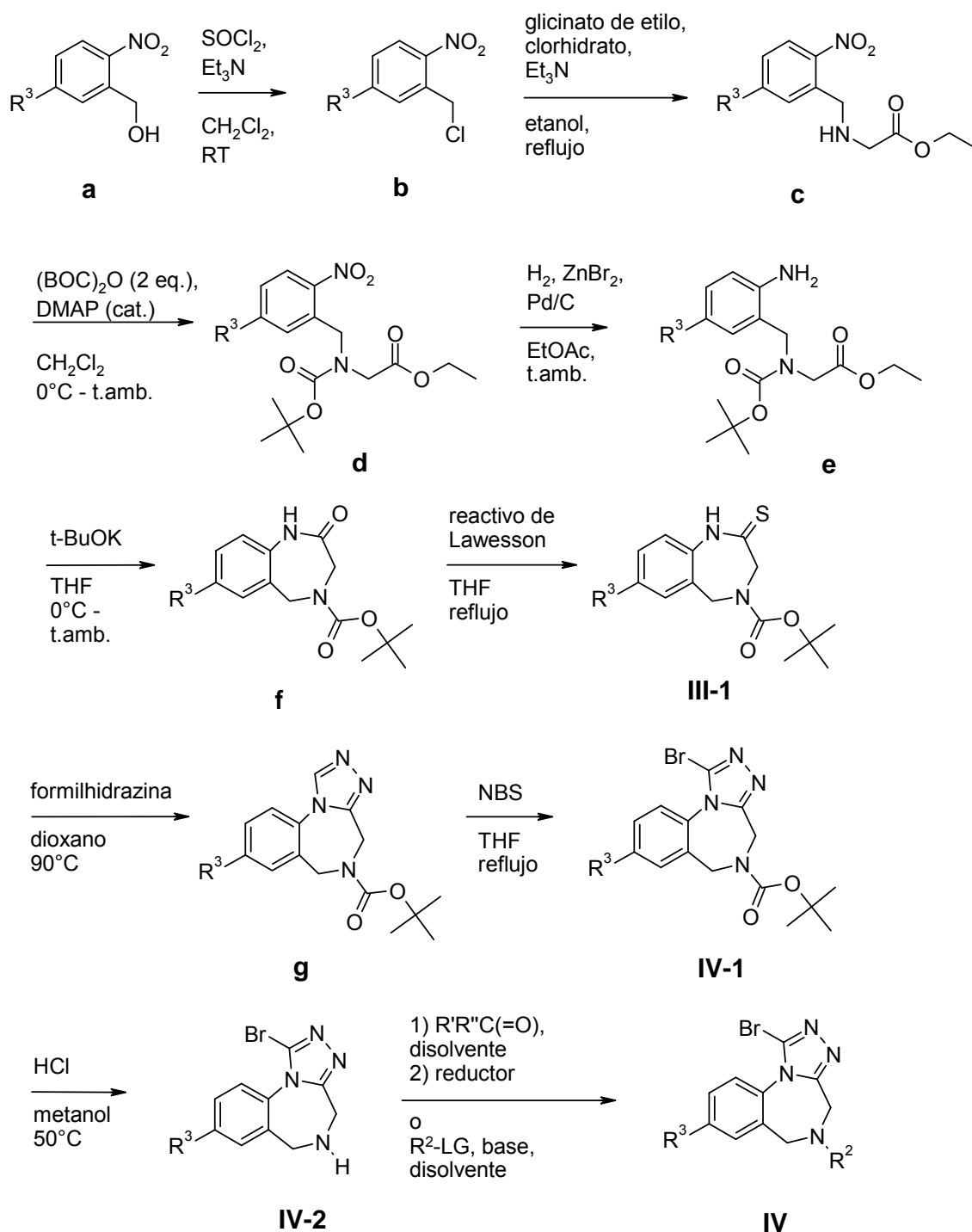
15 Esquema 2: Esquema general B

20 Los compuestos de la fórmula (I-2) (compuestos de la fórmula (I), en la que Z es N) pueden obtenerse por condensación térmica de un compuesto intermedio bromotriazol de la fórmula (IV) y un derivado amina de la fórmula (V). La síntesis de los compuestos de la fórmula (IV) se describe en el siguiente esquema general D. Los compuestos de la fórmula (V) son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse aplicando métodos ya conocidos de la técnica a partir de materiales que son productos comerciales. Como alternativa, los compuestos de la fórmula (V) pueden obtenerse con arreglo a los esquemas generales F, G o H que se describen a continuación.



Esquema 3: Esquema general C

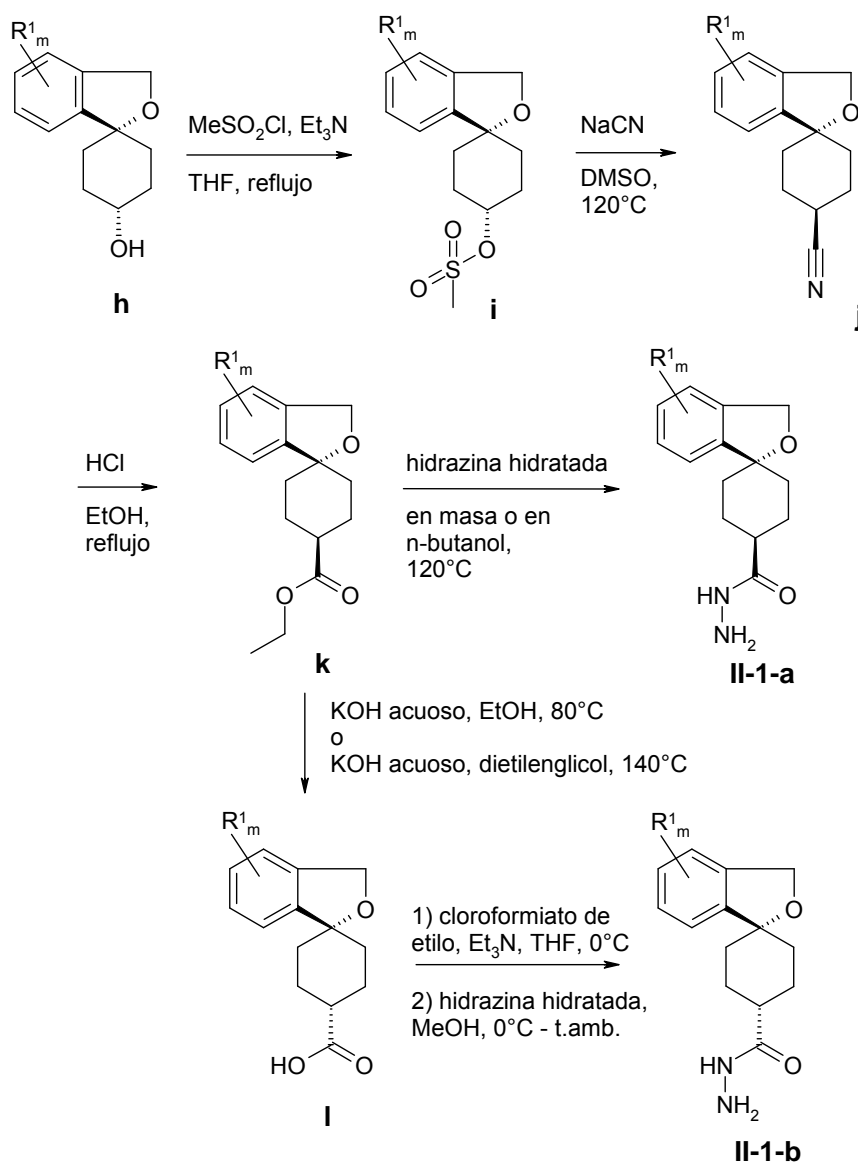
- 5 Los compuestos de la fórmula (I), en la que R² es diferente de H, pueden obtenerse a partir de compuestos de la fórmula (I-b) (compuestos de la fórmula (I), en la que R² es H) aplicando métodos ya conocidos de la técnica, p.ej. tratando un compuesto de la fórmula (I-b) con una base inorgánica, por ejemplo una sal carbonato o una base orgánica, por ejemplo una amina terciaria y un reactivo electrófilo R²-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 fácilmente aplicando
- 10 métodos y empleando materiales de partida bien conocidos de la técnica. 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 un aldehído y un agente reductor apropiado, p.ej. un derivado borhidruro, por ejemplo el borhidruro sódico, cianoborhidruro sódico o triacetoxiborhidruro sódico. Los compuestos de la fórmula (I-b) pueden obtenerse por eliminación del sustituyente R² del compuesto de la fórmula I aplicando métodos ya conocidos de la técnica. Los
- 15 compuestos de la fórmula (I-b) se obtienen de modo conveniente en forma de sal o de base libre después de una separación en medio básico acuoso por tratamiento de los compuestos de la fórmula (I-a) (compuestos de la fórmula (I), en la que R² es tert-butoxicarbonilo) con un ácido en un disolvente apropiado, p.ej. el ácido metanosulfónico en diclorometano o tetrahidrofurano o ácido clorhídrico en metanol. El esquema general C se ilustra a continuación con mayor detalle mediante los procedimientos generales II y III.



Esquema 4: Esquema general D

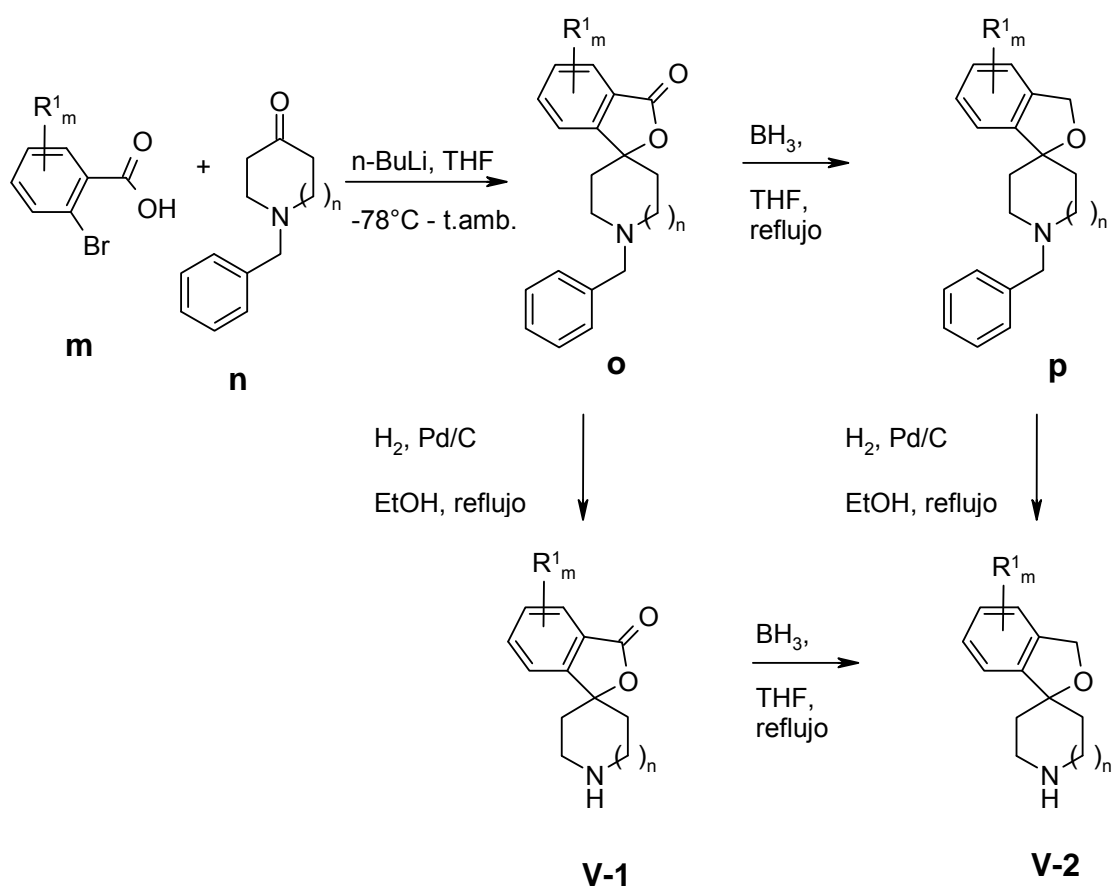
- 5 Los derivados de tiolactama de la fórmula (III-1) (compuestos de la fórmula (III), en la que R^2 es tert-butoxicarbonilo) y los derivados bromotriazol de la fórmulas (IV), (IV-1) (compuestos de la fórmula (IV), en la que R^2 es tert-butoxicarbonilo) y (IV-2) (compuestos de la fórmula (IV), en la que R^2 es H) pueden obtenerse del modo siguiente: la transformación de un alcohol 2-nitrobenzílico de la fórmula (a) en un cloruro de bencilo de la fórmula (b) puede realizarse con un reactivo clorante, por ejemplo el cloruro de tionilo en presencia de una base orgánica de tipo amina terciaria. Por alquilación de un compuesto de la fórmula (b) con el clorhidrato del glicinato de etilo en presencia de una base orgánica de tipo amina terciaria y 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 permite obtener los compuestos de la fórmula (d). El grupo nitro puede reducirse selectivamente por hidrogenación con paladio sobre carbón, que se trata previamente con un haluro de cinc, por ejemplo el bromuro de cinc, obteniéndose los
- 10

compuestos intermedios anilina de la fórmula (e). La ciclación en lactamas de la fórmula (f) se logra por tratamiento de 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) por tratamiento de 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. La tiolactama de la fórmula (III-1) puede convertirse en un derivado triazol de la fórmula (g) por condensación con formilhidrazina. Puede obtenerse un compuesto de la fórmula (IV-1) (compuesto de la fórmula (IV), en la que R^2 es tert-butoxicarbonilo) por reacción de un compuesto de la fórmula (g) con un agente bromante idóneo, por ejemplo la N-bromosuccinimida. Se obtienen los compuestos de la fórmula (IV-2) (compuestos de la fórmula (IV), en la que R^2 es H) en forma de sal o de base libre por aislamiento en medio acuoso básico y tratamiento de compuestos de la fórmula (IV-1) con un ácido en un disolvente apropiado, p.ej. ácido metanosulfónico en diclorometano o tetrahidrofurano o ácido clorhídrico en metanol. Los compuestos de la fórmula (IV), en la que R^2 es diferente de H, pueden obtenerse aplicando métodos ya conocidos de la técnica, p.ej. tratando un compuesto de la fórmula (IV-2) con una base inorgánica, por ejemplo una sal carbonato o una base orgánica, por ejemplo una amina terciaria y un reactivo electrófilo R^2 -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 fácilmente por métodos y materiales de partida bien conocidos de la técnica. Como alternativa, los compuestos de la fórmula (IV) pueden obtenerse por alquilación reductora tratando sucesivamente un compuesto de la fórmula (I-b) con una cetona o un aldehído y un agente reductor apropiado, p.ej. un derivado borhidruro, por ejemplo el borhidruro sódico, cianoborhidruro sódico o triacetoxiborhidruro sódico. Los compuestos de la fórmula (IV-3) (compuestos de la fórmula (IV), en la que R^2 es metilo) pueden obtenerse por metilación reductora, empleando el paraformaldehído.



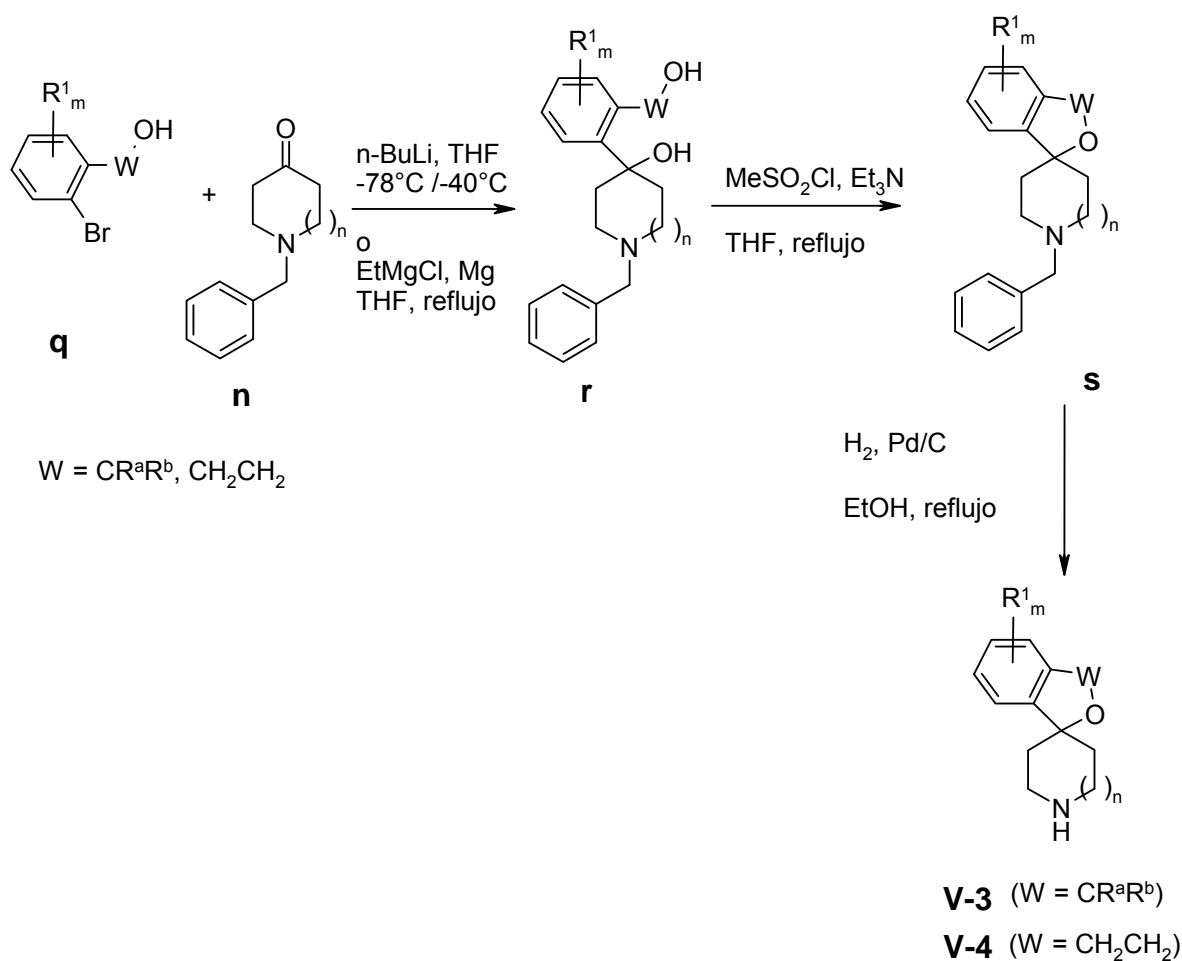
Esquema 5: Esquema general E

Los compuestos intermedios hidrazida de la fórmula (II-1) (compuestos de la fórmula (II), en la que X-Y es CH₂-O y n es el número 1) pueden obtenerse del modo descrito a continuación, partiendo de compuestos intermedios alcohol secundario de la fórmula (h). Este último puede obtenerse con arreglo al método descrito en la bibliografía técnica (F.J. Urban, G. Anderson; Organic Process Research & Development 3, 460-464, 1999). Puede obtenerse un éster metanosulfonato de la fórmula (i) por tratamiento de un compuesto de la fórmula (h) con cloruro de metanosulfonilo y una base amina terciaria. Por tratamiento de un compuesto de la fórmula (i) con cianuro sódico en sulfóxido de dimetilo se obtiene un derivado nitrilo de la fórmula (j), que puede solvolizarse para formar un compuesto intermedio éster de la fórmula (k) en una solución etanólica de cloruro de hidrógeno a reflujo. Se puede convertir un compuesto de la fórmula (k) en un derivado hidrazida de la fórmula (II-1-a) (un compuesto de la fórmula (II-1), en la que los grupos hidrazida y fenilo tienen una orientación cis entre sí) por calentamiento con hidrazina hidratada. Como alternativa, puede hidrolizarse un derivado éster de la fórmula (k) por epimerización para formar un derivado ácido carboxílico de la fórmula (l) empleando hidróxido potásico en etanol a 80°C o en dietilenglicol a 140°C. Se puede obtener un derivado hidrazida de la fórmula (II-1-b) (un compuesto de la fórmula (II-1), en la que los grupos hidrazida y fenilo están en una orientación trans entre sí) por activación de un compuesto intermedio ácido de la fórmula (l), p.ej. con cloroformiato de etilo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo o un reactivo de condensación de péptidos y posterior condensación con la hidrazina.



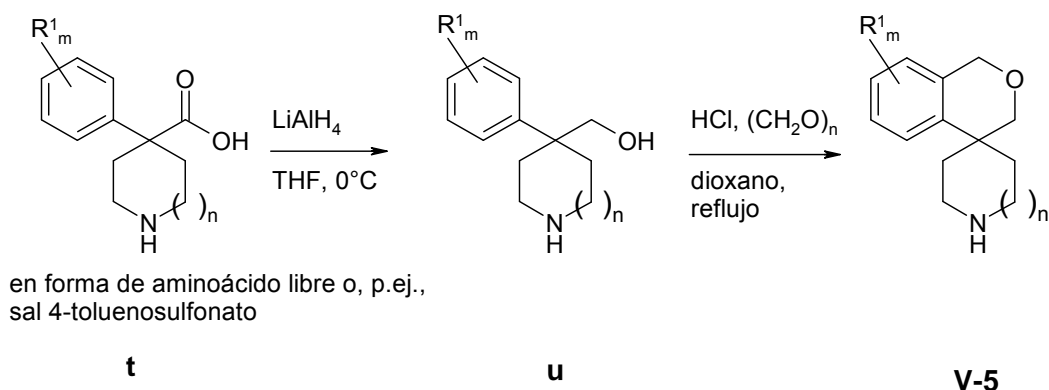
20 Esquema 6: Esquema general F

Los compuestos intermedios amina de la fórmula (V-1) (compuestos de la fórmula (V), en la que X-Y es C(=O)-O) y (V-2) (compuestos de la fórmula (V), en la que X-Y es CH₂-O) pueden obtenerse del modo descrito a continuación: por doble litiación de un derivado ácido 2-bromobenzoico de la fórmula (m) por desprotonación e intercambio de bromo-litio con un reactivo alquil-litio y posterior adición a un derivado cetona cíclica de la fórmula (n) se obtiene una espirolactona de la fórmula (o). Por reducción del grupo carbonilo de la lactona de la fórmula (o) se obtiene un compuesto de la fórmula (p). Las aminas de la fórmulas (V-1) y (V-2) se obtienen por N-desbencilación hidrogenolítica catalizada con paladio de los compuestos de la fórmulas (o) y (p), respectivamente.



Esquema 7: Esquema general G

- 5 Los compuestos intermedios amina de las fórmulas (V-3) (compuestos de la fórmula (V), en la que X-Y es $\text{CR}^a\text{R}^b\text{-O}$) y (V-4) (compuestos de la fórmula (V), en la que X-Y es $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$) pueden obtenerse del modo descrito a continuación: doble metalación de un derivado alcohol alifático sustituido por 2-bromoarilo de la fórmula (q) por O-desprotonación e intercambio bromo-metal con magnesio o con un reactivo de Grignard o alquil-litio y posterior adición a un derivado de cetona cíclica de la fórmula (n) se obtiene un derivado espiro de la fórmula (s). Los derivados amina de la fórmulas (V-3) y (V-4) se obtiene por N-desbencilación hidrogenolítica catalizada con paladio de un compuesto de la fórmula (s).
- 10



Esquema 8: Esquema general H

- 5 Los compuestos intermedios amina de la fórmula (V-5) (compuestos de la fórmula (V), en la que X-Y es CH₂-O-CH₂) pueden obtenerse del modo descrito a continuación: por reducción de un derivado piperidina o azepano de la fórmula (t), que se sustituye en configuración geminal en la posición 4 del grupo arilo y un grupo ácido carboxílico, a un derivado aminoalcohol de la fórmula (u) con un reductor del tipo hidruro de litio y aluminio. Por ciclación de un derivado de la fórmula (u) con formaldehído en presencia de ácido clorhídrico se obtiene un derivado espiro de la fórmula (V-5).

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.

15 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 tetrahydrofurano-agua) y eliminar el disolvente por evaporación o liofilización.

25 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.

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

Ensayos farmacológicos

35 Se clona el receptor 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.

40 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 MgCl₂, 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 NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 10 mM MgCl₂) 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-H3 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 DMSO del 2 %. Se incuba la placa a temperatura ambiente durante 1 h, se centrifuga a 1000 rpm 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 IC₅₀ se ajusta la curva empleando un modelo de regresión no lineal (XLfit) y se calcula el valor Ki con la ecuación de Cheng-Prussoff.

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	ej.	pKi hV1a
1	8,34	10	8,74	22	8,40	31	7,32
2	7,40	12	8,74	23	8,68	32	8,66
3	8,55	15	8,38	24	7,97	35	7,98
5	7,79	16	8,17	26	8,32	36	8,84
7	8,35	17	7,99	27	7,91	37	8,30
9	8,62	19	8,12	29	8,76		

Tabla 3: actividad de los compuestos de los ejemplos seleccionados contra el receptor de la V1a humana

Composiciones farmacéuticas

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 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.

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 similíquidos y líquidos, etc.

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.

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 fórmula I por persona, aunque el límite superior podrá rebasarse si fuera necesario.

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

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.

Ejemplo B-1

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.

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.

Ejemplo B-2

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

5 Procedimiento de fabricación
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.

10

Ejemplo C

Se fabrican supositorios de la composición siguiente:

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

15 Tabla 8: composición posible de supositorio

Procedimiento de fabricación

20 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.

Ejemplo D

25 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

30 Procedimiento de fabricación

35 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.

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

Tabla 10: posible composición de bolsitas

Procedimiento de fabricación

5 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.

10 Parte experimental

Los siguientes ejemplos 1 – 37 se facilitan para ilustrar de la invención. No deberían tomarse como un límite para la invención, sino como meramente representativos de la misma.

Compuestos intermedios hidrazida de la fórmula (II)

15 Hidrazida 1

(1r,4'r)-3H-espiro[2-benzofurano-1,1'-ciclohexano]-4'-carbohidrazida

a) (1s,4's)-3H-espiro[2-benzofurano-1,1'-ciclohexano]-4'-ol

20 A una solución de la 3H,4'H-espiro[2-benzofurano-1,1'-ciclohexano]-4'-ona (2,5 g, 12 mmoles) en etanol (36 ml) se le añade a temperatura ambiente el borhidruro sódico (0,69 g, 18 mmoles) enfriando con un baño de agua. Se agita durante 16 h y se añade una solución acuosa 2 M de cloruro de hidrógeno a la mezcla reaccionante. Se evapora el disolvente y se extrae el residuo acuoso con dos porciones de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Por cromatografía flash empleando como eluyente n-heptano/acetato se obtiene el compuesto epigrafiado (1,95 g, 78,9%) en forma de sólido ligeramente amarillo.

25 EM m/e = 204 (M⁺).

b) metanosulfonato de (1s,4's)-3H-espiro[2-benzofurano-1,1'-ciclohexano]-4'-ilo

30 A una solución del (1s,4's)-3H-espiro[2-benzofurano-1,1'-ciclohexano]-4'-ol (0,70 g, 3,4 mmoles) y trietilamina (0,48 ml, 3,4 mmoles) en diclorometano (17 ml) se le añade a 0-5°C el cloruro de metanosulfonilo (0,27 ml, 3,4 mmoles). Se agita durante 1 h y después se lava con agua y salmuera. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,91 g, 94%) en forma de sólido blanco mate. EM m/e = 341 (M+AcO⁻).

35 c) (1r,4'r)-3H-espiro[2-benzofurano-1,1'-ciclohexano]-4'-carbonitrilo

Se agita a 120°C durante 30 min una solución de metanosulfonato de (1s,4's)-3H-espiro[2-benzofurano-1,1'-ciclohexano]-4'-ilo (0,91 g, 3,2 mmoles) y cianuro sódico (0,31 g, 6,4 mmoles) en sulfóxido de dimetilo (6,4 ml). Se deja enfriar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se diluye con una solución acuosa 1 M de carbonato sódico. Se extrae con tres porciones de éter de metilo y tert-butilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con dos porciones de agua y con salmuera, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Por cromatografía flash empleando como eluyente n-heptano/acetato se obtiene el compuesto epigrafiado (0,41 g, 60%) en forma de aceite incoloro. EM m/e = 213 (M⁺)

45 d) (1r,4'r)-3H-espiro[2-benzofurano-1,1'-ciclohexano]-4'-carboxilato de etilo

Se calienta a reflujo durante 72 h una mezcla de (1r,4'r)-3H-espiro[2-benzofurano-1,1'-ciclohexano]-4'-carbonitrilo (0,40 g, 1,9 mmoles) y una solución concentrada de ácido clorhídrico (4,7 ml, 56 mmoles) en etanol (20 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se vierte sobre hielo y se basifica con una solución acuosa de hidróxido sódico al 32 %. Se extrae la mezcla con dos porciones de éter de metilo y tert-butilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Por cromatografía flash empleando como eluyente n-heptano/acetato se obtiene el compuesto epigrafiado (0,20 g, 41%) en forma de sólido blanco. EM m/e = 260 (M⁺).

50 e) (1r,4'r)-3H-espiro[2-benzofurano-1,1'-ciclohexano]-4'-carbohidrazida

55 Se calienta a reflujo durante 4 h una mezcla de (1r,4'r)-3H-espiro[2-benzofurano-1,1'-ciclohexano]-4'-carboxilato de etilo (0,2 g, 0,8 mmoles) e hidrazina hidratada (0,04 ml, 0,7 mmoles). Se añade otra porción de hidrazina hidratada (0,04 ml, 0,7 mmoles) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 18 h más. Se enfría a temperatura ambiente, se le añaden el n-butanol (0,5 ml) y otra porción de hidrazina hidratada (0,07 ml, 1,4 mmoles) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 4 horas más. Se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo (30 ml) y se lava con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (30 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,16 g, 87%) en forma de sólido blanco. EM m/e = 247 (M+H⁺).

Hidrazida 2

(1s,4's)-3H-espiro[2-benzofurano-1,1'-ciclohexano]-4'-carbohidrazida

a) ácido (1s,4's)-3H-espiro[2-benzofurano-1,1'-ciclohexano]-4'-carboxílico

Obtención del lote 1 del compuesto epigrafiado en bruto: se calienta a reflujo durante 16 h una mezcla de (1r,4'r)-3H-espiro[2-benzofurano-1,1'-ciclohexano]-4'-carbonitrilo (0,15 g, 0,70 mmoles) en etanol (7 ml) y una solución acuosa 2 M de hidróxido potásico (0,88 ml). Se diluye la mezcla reaccionante con dietilenglicol (10 ml) y se agita a 130°C durante 4 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se diluye con éter de metilo y tert-butilo y se extrae con dos porciones de una solución acuosa 0,5 M de hidróxido sódico. Se reúnen las fases acuosas, se lavan con éter de metilo y tert-butilo y se acidifican con una solución concentrada de ácido clorhídrico. Se extrae la fase acuosa ácida con dos porciones de éter de metilo y tert-butilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (0,05 g) en forma de sólido ligeramente marrón.

Obtención del lote 2 del compuesto epigrafiado en bruto: Se agita a 140°C durante 72 h una mezcla del (1r,4'r)-3H-espiro[2-benzofurano-1,1'-ciclohexano]-4'-carbonitrilo (0,48 g, 2,3 mmoles) en dietilenglicol (15 ml) y una solución acuosa 3 M de hidróxido potásico (7,5 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se diluye con éter de metilo y tert-butilo y se extrae con dos porciones de una solución acuosa 0,5 M de hidróxido sódico. Se reúnen las fases acuosas, se lavan con éter de metilo y tert-butilo y se acidifican con una solución concentrada de ácido clorhídrico. Se extrae la fase acuosa ácida con dos porciones de éter de metilo y tert-butilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (0,4 g).

Se reúnen los dos lotes del compuesto epigrafiado en bruto y se purifican por cromatografía flash, obteniéndose el compuesto epigrafiado puro (0,30 g, 57%) en forma de sólido blanco.

EM m/e = 231 (M-H⁺).

b) (1s,4's)-3H-espiro[2-benzofurano-1,1'-ciclohexano]-4'-carbohidrazida
A una solución del ácido (1s,4's)-3H-espiro[2-benzofurano-1,1'-ciclohexano]-4'-carboxílico (0,16 g, 0,67 mmoles) y trietilamina (0,098 ml, 0,70 mmoles) en tetrahidrofurano (7 ml) se le añade a 0°C el cloroformiato de etilo (0,067 ml, 0,70 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante 30 min. Se filtran las sales amónicas y se añade el líquido filtrado a una solución de hidrazina hidratada (0,065 g, 1,3 mmoles) en metanol (7 ml). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 18 h. Se le añade acetato de etilo (100 ml) y después se lava con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (100 ml) y salmuera (100 ml). Se reúnen las fases acuosas y se extraen con acetato de etilo (100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,16 g, 96%) en forma de sólido blanco.
EM m/e = 247 (M+H⁺).

Compuesto intermedio de la fórmula (III-1)

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

a) 4-cloro-2-clorometil-1-nitro-benceno
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 durante un período de 30 min el cloruro de tionilo (34 ml, 0,46 moles) manteniendo la temperatura inferior por debajo de 32°C enfriendo con un baño de agua. Se agita la mezcla reaccionante durante 3 h. Se evapora el disolvente y se tritura el residuo en éter de metilo y tert-butilo caliente (970 ml). Se separan las sales amónicas por filtración y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (85 g, 99%) en forma de aceite marrón, que se emplea para el paso siguiente sin purificación. EM m/e = 205 (M⁺).

b) (5-cloro-2-nitro-bencilamino)-acetato de etilo
Se calienta a reflujo durante 8 h una mezcla del 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 amónicas por filtración y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (111 g, 99%) en forma de sólido amorfo de color marrón, que se emplea para el paso siguiente sin purificación. EM m/e = 273 (M+H⁺).

c) [tert-butoxicarbonil-(5-cloro-2-nitro-bencil)-amino]-acetato de etilo
Se agita a 0°C durante 2 h 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) y después a temperatura ambiente durante 16 h más. 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
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 paladio (al 10% sobre carbón activo, 7,9 g, 0,0074 moles) se hidrogena la mezcla con presión atmosférica durante un período aproximado de 48 h hasta que se consumen aprox. 13 l de hidrógeno gaseoso. Se separa el catalizador por filtración y se lava el líquido filtrado con dos porciones de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, cada una. 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 ceroso amarillo. 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

A una solución de [(2-amino-5-cloro-bencil)-tert-butoxicarbonil-amino]-acetato de etilo (60 g, 0,18 moles) en tetrahidrofurano (600 ml) se le añade a 5°C, en pequeñas porciones, el tert-butóxido potásico (22 g, 0,19 moles) enfriando con un baño de agua-hielo. Una vez finalizada la adición se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 h, después 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 separa la fase orgánica del líquido filtrado, se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío. Se reúne el residuo con el precipitado, que se ha 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

Se calienta a reflujo durante 3 h una mezcla de 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 en etanol caliente, obteniéndose el compuesto epigrafiado (37,5 g, 86,4%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM m/e = 311 (M-H⁺).

Compuestos intermedios de la fórmula (IV)

Bromotriazol 1

1-bromo-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo

a) 8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo

Durante un período de 4 horas se añade la formilhidrazina (10,7 g, 160 mmoles) a una solución de 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo (10,0 g, 32,0 mmoles) en dioxano (200 ml) a 90°C. Se agita la mezcla reaccionante a 90°C durante una noche, después se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía (300 g de gel de sílice, heptano: acetato de etilo, de 8:2 a 0:1), obteniéndose 7,71 g (75%) del 8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido blanco. EM m/e = 379 ([M + CH₃COO⁻])

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

Se añade la N-bromosuccinimida (4,50 g, 24,0 mmoles) al 8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo (7,00 g, 21,8 mmoles) en tetrahidrofurano (140 ml). Se agita la mezcla en tetrahidrofurano hirviendo durante 2 horas. Se elimina el disolvente con vacío y se purifica el residuo por cromatografía (50 g gel de sílice, heptano: acetato de etilo de 1:9 a 1:0), obteniéndose 7,39 g (85%) del 1-bromo-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido blanco. EM m/e = 401 (M+H⁺).

Bromotriazol 2

1-bromo-8-cloro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

Se calienta a 50°C durante 10 min una solución de 1-bromo-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo (3,0 g, 7,6 mmoles) en una solución metanólica 1,25 M de cloruro de hidrógeno (60 ml, 76 mmoles). Se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (200 ml) y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,9 g, 84%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM m/e = 255 (M+H⁺).

Bromotriazol 3

1-bromo-8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno

Se calienta a reflujo durante 16 h una mezcla de 1-bromo-8-cloro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno (1,9 g, 6,4 mmoles) y paraformaldehído (1,5 g, 51 mmoles) en metanol (64 ml). Se enfría a 0°C y se le añade el cianoborhidruro sódico (0,8 g, 13 mmoles). Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 3 h. Se trata con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (200 ml), se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío. Por cromatografía flash a través de gel de sílice modificado con aminopropilo empleando como eluyente n-heptano/acetato se obtiene el compuesto epigrafiado (0,61 g) en forma de sólido blanco de una pureza aprox. del 85% según indica el análisis por RMN-H¹. EM m/e = 313 (M+H⁺).

Compuestos intermedios amina de la fórmula (V)

Amina 1

5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

a) 1'-bencil-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

5 A una solución agitada del ácido 2-bromo-5-fluorbenzoico (5,0 g, 21,9 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añade por goteo a -70°C una solución 1,6M de n-butil-litio en hexano (44 ml, 70,1 mmoles) durante un período de 1 hora. Pasadas 3 horas, se añade por goteo una solución de 1-bencil-4-piperidona (8,5 g, 43,8 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml). Se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agita durante una noche. Se vierte la mezcla sobre una mezcla agitada de agua (150 ml) y éter (150 ml). Se extrae la fase acuosa con éter (2 x 40 ml), se acidifica con HCl 5N (20 ml) hasta pH 2 y se hierve durante 1 hora. Se enfría la mezcla a 0°C , se basifica (pH 10) con NaOH 5N y se extrae rápidamente con diclorometano (3 x 80 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con agua (80 ml), se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran con vacío. Se cromatografía el aceite en bruto a través de gel de sílice (eluyente: heptano/acetato de etilo = 1:1), obteniéndose 2,27 g (33%) de la 1'-bencil-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona en forma de sólido ligeramente amarillo. EM m/e = 312 ($\text{M}+\text{H}^+$).

15 b) 5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

Se suspende la 1'-bencil-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (0,622 g, 2 mmoles) en etanol (6 ml). Se acidifica la mezcla con unas pocas gotas de HCl del 37%. Se añade el Pd al 10 % sobre C (65 mg, 0,06 mmoles). Se calienta la mezcla a reflujo en una atmósfera de hidrógeno durante 1 hora, se enfría a temperatura ambiente, se purga con argón y se diluye con diclorometano. Se filtra el catalizador y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se disuelve el sólido blanco en agua (20 ml). Se basifica la solución con una solución 2M de Na_2CO_3 y se extrae 3 veces con diclorometano. Se reúnen los extractos, se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 0,42 g (96%) de la 5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona en forma de sólido blanco. EM m/e = 222 ($\text{M}+\text{H}^+$).

25 c) 5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

A una suspensión de la 5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (420 mg, 1,9 mmoles) en tetrahidrofurano (4,2 ml) se le añade por goteo a 0°C una solución 1M de borano en tetrahidrofurano (3,8 ml, 3,8 mmoles). Se calienta la mezcla a reflujo durante una noche y se enfría a 0°C . Se añade por goteo HCl 5N (2 ml). Se calienta la mezcla a reflujo durante 5 horas, se enfría a 0°C , se diluye con agua y se basifica con NaOH 5N (pH 10). Se extrae la mezcla 3 veces con acetato de etilo. Se reúnen los extractos, se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran con vacío. Se agita el residuo con éter y se filtra. Se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose 0,22 g (55%) de la 5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] en forma de aceite ligeramente amarillo. EM m/e = 208 ($\text{M}+\text{H}^+$).

35 Amina 2

6-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

a) 1'-bencil-6-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

40 Aplicando el procedimiento descrito para la síntesis de la 1'-bencil-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona empleando el ácido 2-bromo-4-fluorbenzoico en lugar del ácido 2-bromo-5-fluorbenzoico, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 41 %). EM m/e = 312 ($\text{M}+\text{H}^+$).

45 b) 1'-bencil-6-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

A una suspensión de la 1'-bencil-6-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (3 g, 9,6 mmoles) en tetrahidrofurano (40 ml) se le añade por goteo a 0°C una solución 1M de borano en tetrahidrofurano (20 ml, 20 mmoles). Se calienta la mezcla a reflujo durante una noche y después se enfría a 0°C . Se le añade por goteo HCl 5N (2 ml). Se calienta la mezcla a reflujo durante 5 horas, se enfría a 0°C , se diluye con agua y se basifica con NaOH 5N (pH 10). Se extrae la mezcla 3 veces con acetato de etilo. Se reúnen los extractos, se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran con vacío. Se cromatografía el residuo a través de gel de sílice (eluyente: heptano/acetato de etilo = 8:2), obteniéndose 2 g (71%) de la 1'-bencil-6-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] en forma de aceite incoloro. EM m/e = 298 ($\text{M}+\text{H}^+$).

55 c) 6-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

A una solución de la 1'-bencil-6-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (1 g, 3,4 mmoles) en etanol (10 ml) se le añade el Pd al 10 % sobre C (100 mg, 0,09 mmoles). Se calienta la mezcla a reflujo en una atmósfera de hidrógeno durante 8 horas, se enfría a temperatura ambiente y se purga con argón. Se filtra el catalizador y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose 0,67 g (96%) de la 6-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] en forma de sólido blanco. EM m/e = 208 ($\text{M}+\text{H}^+$).

60

Amina 3

7-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

a) 1'-bencil-7-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

Aplicando el procedimiento descrito para la síntesis de la 1'-bencil-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona empleando el ácido 2-bromo-3-fluorbenzoico en lugar del ácido 2-bromo-5-fluorbenzoico, se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (rendimiento = 20 %). EM m/e = 312 (M+H⁺).

5 b) 1'-bencil-7-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

Aplicando el procedimiento descrito para la síntesis de la 1'-bencil-6-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina], se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (rendimiento = 82 %). EM m/e = 298 (M+H⁺).

10 c) 7-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

A una solución de la 1'-bencil-6-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (1 g, 3,4 mmoles) en etanol (10 ml) se le añade Pd al 10 % sobre C (100 mg, 0,09 mmoles). Se calienta la mezcla a reflujo en una atmósfera de hidrógeno durante 8 horas, se enfría a temperatura ambiente y se purga con argón. Se filtra el catalizador y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose 0,67 g (96%) de la 6-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] en forma de sólido blanco. EM m/e = 208 (M+H⁺).

15 Amina 4

(RS)-3-metil-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

20 a) (RS)-1-(2-bromo-fenil)-etanol

A una solución de la 2'-bromoacetofenona (15 g, 74,6 mmoles) en 150 ml de MeOH se le añade a temperatura ambiente y en atmósfera de argón el NaBH₄ (4,23 g, 0,11 moles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 24 h y se trata con agua. Se añade HCl 5N hasta pH 6-7. Se evapora el MeOH. Se disuelve el residuo en éter y se lava una vez con agua, una vez con salmuera. Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se concentra con vacío. Se cromatografía el residuo a través de gel de sílice (eluyente: heptano:acetato de etilo = 1:1), obteniéndose 14,8 g (99%) del (RS)-1-(2-bromo-fenil)-etanol en forma de aceite incoloro.

30 b) (RS)-1-bencil-4-[2-(1-hidroxi-etil)-fenil]-piperidin-4-ol

A una solución agitada del (RS)-1-(2-bromo-fenil)-etanol (8,0 g, 39,8 mmoles) en tetrahidrofurano (40 ml) -70°C se le añade por goteo una solución 1,6M de n-butil-litio en hexano (57,2 ml, 91,5 mmoles) durante un período de 20 min. Pasadas 2 horas se añade por goteo una solución de 1-bencil-4-piperidona (10,2 ml, 55,7 mmoles) en tetrahidrofurano (32 ml). Se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agita durante una noche. Se vierte la mezcla sobre una mezcla agitada de agua (200 ml) y éter (200 ml). Se extrae la fase acuosa con éter (2 x 100 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con agua (80 ml), se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran con vacío. Se cromatografía el aceite en bruto a través de gel de sílice (eluyente: heptano/acetato de etilo = 3:7), obteniéndose 6,1 g (49%) del (RS)-1-bencil-4-[2-(1-hidroxi-etil)-fenil]-piperidin-4-ol en forma de sólido blanco. EM m/e = 312 (M+H⁺).

35 c) (RS)-1'-bencil-3-metil-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

A una solución de (RS)-1-bencil-4-[2-(1-hidroxi-etil)-fenil]-piperidin-4-ol (3 g, 9,6 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añaden la trietilamina (2,95 ml, 21,2 mmoles), dimetilaminopiridina (120 mg, 0,96 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (0,84 ml, 10,6 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 3 horas, se enfría a temperatura ambiente, se trata con agua (15 ml) y acetato de etilo (15 ml). Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ y se concentra con vacío, obteniéndose 2,95 g (rendimiento cuantitativo) de la (RS)-1'-bencil-3-metil-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] en forma de aceite anaranjado. EM m/e = 294 (M+H⁺).

45 d) (RS)-3-metil-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

Aplicando el procedimiento descrito para la síntesis de la 6-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina], se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro (rendimiento = 72 %). EM m/e = 204 (M+H⁺).

50 Amina 5

3,4-dihidroespiro[isocromeno-1,4'-piperidina]

55 a) 1-bencil-4-[2-(2-hidroxi-etil)-fenil]-piperidin-4-ol

A una solución del alcohol 2-bromofenil-etílico (1,9 g, 9,6 mmoles) en tetrahidrofurano (25 ml) se le añade a -60°C una solución 1,6 M de n-butilo litio en n-hexano (14 ml, 23 mmoles). Se agita durante 30 min, se añade a -40°C durante un período de 15 min una solución de 1-bencil-4-piperidona (2,6 g, 14 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml). Se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 72 h. Se trata la mezcla con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (30 ml). Se basifica a pH 11 con una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (50 ml) y se extrae con tres porciones de 100 ml de éter de metilo y tert-butilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Se eliminan las impurezas volátiles por destilación en tubo de bolas a 170°C y 1-2 mbares. Por cromatografía flash del producto residual en bruto empleando como eluyente diclorometano/metanol se obtiene el compuesto epigrafiado (2,3 g, 53%) en forma de aceite marrón oscuro. EM m/e = 312 (M+H⁺).

60 b) 1'-bencil-3,4-dihidroespiro[isocromeno-1,4'-piperidina]

65 A una solución del 1-bencil-4-[2-(2-hidroxi-etil)-fenil]-piperidin-4-ol (2,0 g, 6,6 mmoles) y trietilamina (1,9 ml, 14 mmoles) en tetrahidrofurano seco (50 ml) se le añade a temperatura ambiente el cloruro de metanosulfonilo (0,48 ml,

6,2 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 4 h. Se trata con agua, se basicifica con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y se extrae con tres porciones de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Por cromatografía flash del producto en bruto empleando como eluyente n-heptano/acetato se obtiene el compuesto epigrafiado (0,40 g, 21%) en forma de aceite amarillo. EM m/e = 294 (M+H⁺).

c) 3,4-dihidroespiro[isocromeno-1,4'-piperidina]

Se purga con argón una solución de la 1'-bencil-3,4-dihidroespiro[isocromeno-1,4'-piperidina] (0,40 g, 1,3 mmoles) en etanol (15 ml). Después de la adición del catalizador de paladio (Pd al 10% sobre carbón activo, 0,14 g) se introduce hidrógeno gaseoso en el reactor. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se separa el catalizador por filtración y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,23 g) en forma de sólido blanco de una pureza aprox. del 88% según indica el análisis por RMN-H¹ (contaminado con la 1'-etil-3,4-dihidroespiro[isocromeno-1,4'-piperidina]). EM m/e = 204 (M+H⁺).

Amina 6

1H-espiro[isocromeno-4,4'-piperidina]

a) (4-fenil-piperidin-4-il)-metanol

A una solución del 4-tolueno-sulfonato del ácido 4-fenil-4-piperidinacarboxílico (2,0 g, 5,3 mmoles) en tetrahidrofurano seco (10 ml) se le añade a 0°C una solución 1 M de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano. Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 90 min. Se enfría a 0°C y se le añaden sucesivamente agua (0,4 ml), una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (0,6 ml) y agua (0,8 ml). Se agita la suspensión blanca durante 10 min y se diluye con tetrahidrofurano (40 ml). Se añade sulfato sódico anhidro (18 g) y se agita la suspensión durante 10 min más. Se separa el precipitado por filtración y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (0,65 g, 64%) en forma de sólido blanco. EM m/e = 192 (M+H⁺).

b) 1H-espiro[isocromeno-4,4'-piperidina]

Se calienta a reflujo durante 80 h una mezcla de (4-fenil-piperidin-4-il)-metanol (0,1 g, 0,5 mmoles), paraformaldehído (0,11 g, 3,7 mmoles), 1,4-dioxano (5 ml) y una solución concentrada de ácido clorhídrico (1,3 ml). Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo (100 ml) y se lava con una solución acuosa 0,5 M de hidróxido sódico. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Por cromatografía flash del producto en bruto empleando como eluyente diclorometano/metanol se obtiene el compuesto epigrafiado (0,053 g, 50%) en forma de sólido amarillo. EM m/e = 204 (M+H⁺).

Amina 7

(RS)-3'H-espiro[azepano-4,1'-[2]benzofurano]

a) (RS)-1-bencil-4-(2-hidroximetil-fenil)-azepan-4-ol

A una solución del alcohol 2-bromobencilico (7,8 g, 42 mmoles) en tetrahidrofurano (80 ml) se le añade por goteo una solución 2,8 M de cloruro de etilmagnesio en tetrahidrofurano (15 ml, 42 mmoles). La reacción es exotérmica, por ello se ajusta la adición de modo que se mantenga un reflujo suave. Una vez finalizada la adición se añaden virutas de magnesio (1,0 g, 42 mmoles) en porciones. Se calienta la mezcla a reflujo durante 2 h y se le añade una solución de 1-bencil-azepan-4-ona (8,5 g, 42 mmoles) en tetrahidrofurano (40 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 4 h más. Se enfría a temperatura ambiente y se le añade lentamente una solución saturada de cloruro amónico (50 ml), agua (100 ml) y acetato de etilo (300 ml). Se separan las fases y se concentra la fase orgánica, obteniéndose un aceite verde. Por cromatografía de columna flash empleando como eluyente una mezcla 2:1 de heptano y acetato de etilo se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo (8,0 g, 61%).

b) (RS)-1-bencil-3'H-espiro[azepano-4,1'-[2]benzofurano]

A una solución del (RS)-1-bencil-4-(2-hidroximetil-fenil)-azepan-4-ol (7,0 g, 22 mmoles) y trietilamina (3,1 ml, 22 mmoles) en tetrahidrofurano (80 ml) se le añade a 0°C una solución de cloruro de metanosulfonilo (1,7 ml, 22 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml). Una vez finalizada la adición se deja subir la temperatura hasta temperatura ambiente. Se agita durante 2 h y se le añade otra porción de trietilamina (3,1 ml, 22 mmoles). Se continúa la agitación durante una noche. Se reparte la mezcla reaccionante entre agua y acetato de etilo. Se separan las fases y se concentra la fase orgánica con vacío. Por cromatografía de columna flash empleando como eluyente heptano/acetato de etilo se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo (4,0 g, 61%). EM m/e = 294 (M+H⁺).

c) (RS)-3'H-espiro[azepano-4,1'-[2]benzofurano]

En un autoclave se purga con argón una solución del (RS)-1-bencil-3'H-espiro[azepano-4,1'-[2]benzofurano] (4,00 g, 13,6 mmoles) en metanol (50 ml). Después de añadir el catalizador de paladio (Pd al 10% sobre carbón activo, 1 g) se presuriza el autoclave con 5 bares de hidrógeno gaseoso. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se separa el catalizador por filtración y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y una solución acuosa de hidróxido sódico (pH 14). Se separan las fases y se extrae la fase

acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (2,5 g, 90%).
EM m/e = 204 (M+H⁺).

5 Ejemplos

Procedimiento general I: condensación de hidrazida con tiolactama para formar un triazol

10 Se calienta a reflujo durante 16-72 h una mezcla de un derivado hidrazida de la fórmula (II) (1-1,5 eq.) y una tiolactama de la fórmula (III) (1 eq.) en n-butanol (0,1-0,2 M). Se enfría a temperatura ambiente, se evapora el disolvente se purifica el residuo por cromatografía flash, obteniéndose un derivado N-BOC de la fórmula (I-1-a). En las condiciones de reacción, el grupo N-BOC puede eliminarse total o parcialmente por calentamiento y se obtiene un derivado amina secundaria de la fórmula (I-1-b) además de o como producto único.

15 Procedimiento general II: eliminación del grupo N-BOC

20 Se calienta a 50°C durante 15-60 min una solución de un derivado N-BOC de la fórmula general (I-a) (1 eq.) en una solución metanólica 1,25 M de cloruro de hidrógeno (10 - 20 eq. de HCl). Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se concentra con vacío, formándose un derivado amina secundaria de la fórmula general (I-b) en forma de sal clorhidrato. Opcionalmente, la base libre puede obtenerse repartiendo la sal 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 del disolvente orgánico. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose la base libre de un compuesto de la fórmula (I-b).

25 Procedimiento general III: N-alquilación reductora

30 Se calienta a reflujo durante 2-6 h una mezcla de un compuesto de la fórmula (I-b) en forma de base libre o en forma de sal clorhidrato (1 eq., 0,1-0,2 M), trietilamina (1 eq. cuando se emplea la sal clorhidrato de un compuesto de la fórmula (I-b)) y un aldehído o cetona (8 eq.) en metanol. Se enfría a 0°C y se añade el 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. Por cromatografía flash se obtiene un derivado N-alquilo de la fórmula (I).

35 Ejemplo 1

8-cloro-1-[(1r,4'r)-3H-espiro[2-benzofurano-1,1'-ciclohexano]-4'-il]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo

40 Se obtiene el compuesto epigrafiado de acuerdo con el procedimiento general I en forma de espuma blanca en un rendimiento del 65%. Hidrazida: ácido (1r,4'r)-3H-espiro[2-benzofurano-1,1'-ciclohexano]-4'-carboxílico. Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidrobenzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo. EM m/e = 507 (M+H⁺).

45 Ejemplo 2

clorhidrato de la 8-cloro-1-[(1r,4'r)-3H-espiro[2-benzofurano-1,1'-ciclohexano]-4'-il]-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina

50 Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento cuantitativo en forma de sólido blanco a partir del 8-cloro-1-[(1r,4'r)-3H-espiro[2-benzofurano-1,1'-ciclohexano]-4'-il]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzo-diazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general II. EM m/e= 407 (M+H⁺).

Ejemplo 3

8-cloro-5-metil-1-[(1r,4'r)-3H-espiro[2-benzofurano-1,1'-ciclohexano]-4'-il]-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina

55 Se obtiene el compuesto epigrafiado de acuerdo con el procedimiento general III en forma de sólido blanco en un rendimiento del 84% a partir del clorhidrato de la 8-cloro-1-[(1r,4'r)-3H-espiro[2-benzofurano-1,1'-ciclohexano]-4'-il]-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzo-diazepina y paraformaldehído. EM m/e = 421 (M+H⁺).

60 Ejemplo 4

8-cloro-1-[(1s,4's)-3H-espiro[2-benzofurano-1,1'-ciclohexano]-4'-il]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo

65 Se obtiene el compuesto epigrafiado de acuerdo con el procedimiento general I en forma de espuma blanca en un rendimiento del 60%. Hidrazida: (1s,4's)-3H-espiro[2-benzofurano-1,1'-ciclohexano]-4'-carbohidrazida. Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo. EM m/e = 507 (M+H⁺).

Ejemplo 5

clorhidrato de la 8-cloro-1-[(1s,4's)-3H-espiro[2-benzofurano-1,1'-ciclohexan]-4'-il]-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento cuantitativo a partir del 8-cloro-1-[(1s,4's)-3H-espiro[2-benzofurano-1,1'-ciclohexan]-4'-il]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general II.

EM m/e = 407 (M+H⁺).

Ejemplo 6

8-cloro-5-metil-1-[(1s,4's)-3H-espiro[2-benzofurano-1,1'-ciclohexan]-4'-il]-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 77% a partir del clorhidrato de la 8-cloro-1-[(1s,4's)-3H-espiro[2-benzofurano-1,1'-ciclohexan]-4'-il]-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general III. EM m/e = 421 (M+H⁺).

Ejemplo 7

8-cloro-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo

Se funde a 130°C durante una noche una mezcla de 1-bromo-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo (1,00 g, 2,50 mmoles) y 3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (1,89 g, 10,0 mmoles).

Después de enfriar a temperatura ambiente, se suspende la mezcla con acetato de etilo y se filtra. Se concentra el líquido filtrado con vacío. Por cromatografía a través de gel de sílice con acetato de etilo se obtienen 0,38 g (30%) de 8-cloro-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido ligeramente amarillo. EM m/e = 508 (M+H⁺).

Ejemplo 8

clorhidrato de la 8-cloro-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en un rendimiento cuantitativo a partir del 8-cloro-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general II.

EM m/e = 408 (M+H⁺).

Ejemplo 9

8-cloro-5-metil-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina

A una suspensión de clorhidrato de la 8-cloro-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina (38 mg, 0,086 mmoles) en metanol (1,2 ml) se le añaden la trietilamina (18 µl, 0,13 mmoles) y paraformaldehído (22 mg, 0,68 mmoles). Se calienta la mezcla a reflujo durante 2 h. Después de enfriar en un baño de hielo se añade cianoborhidruro sódico (10 mg, 0,128 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h, se trata con agua, se diluye con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y se extrae con tres porciones de acetato de etilo. Se reúnen los extractos, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía a través de gel de sílice (cartucho Flashpack de 2 g, eluyente: acetato de etilo y después acetato de etilo:metanol = 9:1), obteniéndose 21 mg (58%) de la 8-cloro-5-metil-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina en forma de espuma blanca. EM m/e = 422 (M+H⁺).

Ejemplo 10

8-cloro-5-isopropil-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina

A una solución del clorhidrato de la 8-cloro-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina (50 mg, 0,12 mmoles) en 2 ml de acetonitrilo y 1 ml de diclorometano se le añaden acetona (50 µl, 0,68 mmoles) y triacetoxiborhidruro sódico (43 mg, 0,20 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 días y se elimina el disolvente por destilación. Por cromatografía (10 g de gel de sílice, diclorometano/metanol de 95:5 a 8:2) se obtienen 21 mg (38%) de la 8-cloro-5-isopropil-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina en forma de aceite incoloro.

EM m/e = 450 (M+H⁺).

Ejemplo 11

2-[8-cloro-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-5(6H)-il]etanol

- 5 Se agitan a temperatura ambiente durante 2 h el clorhidrato de la 8-cloro-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina (0,10 g, 0,25 mmoles) y glicolaldehído (0,15 g, 0,25 mmoles) en 1 ml de diclorometano. Se añaden el ácido fórmico (37,4 µl, 0,98 mmoles) y cianoborhidruro sódico (16,2 mg, 0,25 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche y se le añaden 50 ml de una solución acuosa 0,1 N de hidróxido sódico. Por extracción con diclorometano y cromatografía (columna Isolute Flash, -a: 20 g de gel de sílice, diclorometano/metanol, -b: 10 g de gel de sílice, acetato de etilo/heptano, -c: 5 g de gel de sílice, diclorometano/metanol y -d: 10 g de gel de sílice modificado con NH₂, acetato de etilo) se obtienen 3,5 mg (3%) del 2-[8-cloro-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-5(6H)-il]etanol en forma de sólido blanco. EM m/e = 452 (M+H⁺).

15 Ejemplo 12

8-cloro-5-(piridin-2-ilmetil)-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina

- 20 Se agitan a 50°C durante una noche el clorhidrato de la 8-cloro-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina (100 mg, 0,25 mmoles), clorhidrato del cloruro de 2-picolilo (45 mg, 0,27 mmoles) y N-etildiisopropilamina (47,1 µl, 0,27 mmoles) en 2 ml de dimetilformamida. Se añade otra porción de clorhidrato del cloruro de 2-picolilo (100 mg) y se continúa la agitación a 50°C durante una noche. Se añaden el bromhidrato de la 2-(bromometil)piridina (100 mg) y la N-etildiisopropilamina (0,10 ml) y se agita la mezcla a 50°C durante una noche. Se elimina el disolvente y el residuo se purifica por cromatografía (primera cromatografía en columna Isolute Flash con 20 g de gel de sílice modificado con NH₂, acetato de etilo, segunda cromatografía en 20 g de gel de sílice, acetato de etilo/metanol), obteniéndose 49 mg (40%) de la 8-cloro-5-(piridin-2-ilmetil)-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina en forma de sólido blanco. EM m/e = 499 (M+H⁺).

30 Ejemplo 13

8-cloro-N,N-dimetil-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina-5(6H)-sulfonamida

- 35 Se agita a 40°C durante una noche una mezcla del clorhidrato de la 8-cloro-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina (50,0 mg, 0,12 mmoles), cloruro de dimetil-sulfamoilo (13,3 µl, 0,12 mmoles) y piridina (9,9 µl, 0,123 mmoles) disueltos en 2 ml de diclorometano. Se elimina el disolvente por destilación y se purifica el residuo por cromatografía (20 g de gel de sílice, acetato de etilo/metanol), obteniéndose 35 mg (55%) de la 8-cloro-N,N-dimetil-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina-5(6H)-sulfonamida en forma de sólido blanco. EM m/e = 515 (M+H⁺).

Ejemplo 14

8-cloro-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina-5(6H)-carboxilato de metilo

- 45 Se agitan a temperatura ambiente durante 1 h el clorhidrato de la 8-cloro-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina (100 mg, 0,25 mmoles), la trietilamina (85,8 µl, 0,61 mmoles), el cloroformiato de metilo (21 µl, 0,27 mmoles) y la 4-N,N-dimetilaminopiridina (3 mg, 24,5 µmoles) en 2 ml de diclorometano. Se añade la mezcla reaccionante a una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Por extracción con acetato de etilo, eliminación del disolvente por destilación y cromatografía (10 g de SiO₂, diclorometano/metanol) se obtienen 76 mg (66%) 8-cloro-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina-5(6H)-carboxilato de metilo en forma de sólido blanco. EM m/e = 466 (M+H⁺).

55 Ejemplo 15

5-acetil-8-cloro-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina

- 60 Se agita a temperatura ambiente durante un fin de semana una mezcla de clorhidrato de la 8-cloro-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina (75 mg, 0,18 mmoles) y cloruro de acetilo (66 µl, 0,92 mmoles) en diclorometano. Se elimina el disolvente por destilación y se purifica el residuo por cromatografía (10 g de gel de sílice, diclorometano/metanol = 8:2). Se suspende la sustancia resultante en una solución acuosa 0,1 M de hidróxido sódico y se extrae con acetato de etilo y diclorometano, obteniéndose 49 mg (59%) de la 5-acetil-8-cloro-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina en forma de sólido ligeramente amarillo. EM m/e = 450 (M+H⁺).

Ejemplo 16

2-[8-cloro-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-5(6H)-il]-N,N-dimetil-2-oxoetanamina

- 5 Se agita a temperatura ambiente durante una noche una mezcla de la 8-cloro-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina (0,30 g, 0,74 mmoles), N-etildiisopropilamina (0,51 ml, 2,94 mmoles) y clorhidrato del cloruro del dimetilaminoacetilo (0,21 g, 1,10 mmoles) en 12 ml de THF. Se extrae con acetato de etilo y se cromatografía (columna Isolute Flash, 20 g de gel de sílice modificado con NH₂, acetato de etilo), obteniéndose 93 mg (26 %) de la 2-[8-cloro-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-5(6H)-il]-N,N-dimetil-2-oxoetanamina en forma de sólido blanco.
- 10 EM m/e = 493 (M+H⁺).

Ejemplo 17

- 15 8-cloro-1-(6-fluor-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo
- Se calienta a 130°C durante 3 horas una mezcla de 1-bromo-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo (0,16 g, 0,4 mmoles) y 6-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (0,36 g, 1,76 mmoles). Después de enfriar, se suspende la mezcla con acetato de etilo y se filtra. Se obtienen por cromatografía a través de gel de sílice con acetato de etilo 0,11 g (52 %) del 8-cloro-1-(6-fluor-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma ligeramente amarilla. EM m/e = 526 (M+H⁺).
- 20

Ejemplo 18

- 25 clorhidrato de la 8-cloro-1-(6-fluor-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina
- Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca en un rendimiento cuantitativo a partir del 8-cloro-1-(6-fluor-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general II. EM m/e = 426 (M+H⁺).
- 30

Ejemplo 19

- 35 8-cloro-1-(6-fluor-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-5-metil-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina
- Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 88% a partir del clorhidrato de la 8-cloro-1-(6-fluor-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general III. EM m/e = 440 (M+H⁺).
- 40

Ejemplo 20

- 45 8-cloro-1-(7-fluor-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo
- Se calienta a 130°C durante 2 horas una mezcla del 1-bromo-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo (0,16 g, 0,4 mmoles) y 7-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (0,33 g, 1,6 mmoles). Después de enfriar a temperatura ambiente, se suspende la mezcla con acetato de etilo y se filtra. Se obtienen por cromatografía a través de gel de sílice con acetato de etilo 0,15 g (69 %) del 8-cloro-1-(7-fluor-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma ligeramente amarilla. EM m/e = 526 (M+H⁺).
- 50

Ejemplo 21

- 55 clorhidrato de la 8-cloro-1-(7-fluor-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina
- Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca en un rendimiento cuantitativo a partir del 8-cloro-1-(7-fluor-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general II. EM m/e = 426 (M+H⁺).
- 60

Ejemplo 22

- 65 8-cloro-1-(7-fluor-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-5-metil-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en 76% obteniéndose a partir del clorhidrato de la 8-cloro-1-(7-fluor-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general III. EM m/e = 440 (M+H⁺).

5 Ejemplo 23

8-cloro-1-(5-fluor-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-5-metil-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina

10 Se agita a 160°C durante 20 h una mezcla de 1-bromo-8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno (50 mg, 0,16 mmoles), bromuro de tetrabutilamonio (10 mg, 0,031 mmoles) y 5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (66 mg, 0,32 mmoles) en sulfolano (0,5 ml). Se elimina el disolvente por destilación en tubo de bolas (140°C, 1-2 mbares). Por cromatografía flash a través de gel de sílice modificado con aminopropilo con n-heptano/acetato de etilo y posterior purificación por HPLC preparativa empleando como eluyente n-heptano/2-propanol (70:30) se obtiene el compuesto epigrafiado (9 mg, 13%) en forma de sólido blanco. EM m/e = 440 (M+H⁺).

15 Ejemplo 24

(RS)-8-cloro-1-(3-metil-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo

20 Se calienta a 130°C durante 3 horas una mezcla de 1-bromo-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo (0,16 g, 0,4 mmoles) y (RS)-3-metil-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (0,32 g, 1,6 mmoles). Después de enfriar a temperatura ambiente, se suspende la mezcla con acetato de etilo y se filtra. Por cromatografía a través de gel de sílice con acetato de etilo se obtienen 0,076 g (36 %) de (RS)-8-cloro-1-(3-metil-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma ligeramente marrón. EM m/e = 522 (M+H⁺).

Ejemplo 25

30 clorhidrato de la (RS)-8-cloro-1-(3-metil-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina

35 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento cuantitativo a partir del (RS)-8-cloro-1-(3-metil-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general II. EM m/e = 422 (M+H⁺).

Ejemplo 26

40 (RS)-8-cloro-5-metil-1-(3-metil-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 25% a partir del clorhidrato de la (RS)-8-cloro-1-(3-metil-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general III. EM m/e = 436 (M+H⁺).

45 Ejemplo 27

1'-(8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-il)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona

50 Se agita a 160°C durante 20 h una mezcla de 1-bromo-8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno (50 mg, 0,16 mmoles), bromuro de tetrabutilamonio (10 mg, 0,031 mmoles) y 3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona (65 mg, 0,32 mmoles) en sulfolano (0,5 ml). Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y se extrae con éter de metilo y tert-butilo. Se lava la fase orgánica con agua, se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío. Se concentra el sulfolano residual por destilación en tubo de bolas (120°C, 1-2 mbares). Por HPLC preparativa con n-heptano/2-propanol (70:30) como eluyente se obtiene el compuesto epigrafiado (10 mg, 14%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM m/e = 436 (M+H⁺).

Ejemplo 28

60 8-cloro-1-(1'H,3H-espiro[2-benzotiofeno-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina

a) 8-cloro-1-(1'H,3H-espiro[2-benzotiofeno-1,4'-piperidin]-1'-il)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo

65 Se agita a 140°C durante 24 h una mezcla de 1-bromo-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo (0,3 g, 0,75 mmoles) y 3H-espiro[2-benzotiofeno-1,4'-piperidina] (1,5 g, 7,5 mmoles). Se transfiera directamente la mezcla reaccionante a una columna de cromatografía flash con relleno de gel de sílice modificado con aminopropilo y se eluye con n-heptano/acetato de etilo, obteniéndose el 8-cloro-1-(1'H,3H-espiro[2-

benzotiofeno-1,4'-piperidin-1'-il)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo en bruto (0,11 g, 27%) en forma de aceite amarillo, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

5 b 8-cloro-1-(1'H,3H-espiro[2-benzotiofeno-1,4'-piperidin-1'-il]-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo en bruto (0,092 g, aprox. 0,18 mmoles) del paso anterior en una solución metanólica 1,25 M de cloruro de hidrógeno (1,4 ml, 1,8 mmoles). Se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (30 ml) y se extrae con acetato de etilo (2 x 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío. Por cromatografía flash a través de gel de sílice modificado con aminopropilo empleando como eluyente n-heptano/acetato de etilo se obtienen el compuesto epigrafiado (0,045 g, 60%) en forma de sólido blanco. EM m/e = 424 (M+H⁺).

Ejemplo 29

15 8-cloro-5-metil-1-(1'H,3H-espiro[2-benzotiofeno-1,4'-piperidin-1'-il]-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina

Se calienta a reflujo durante 5 h una mezcla de 8-cloro-1-(1'H,3H-espiro[2-benzotiofeno-1,4'-piperidin-1'-il]-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina (0,041 g, 0,097 mmoles) y paraformaldehído (0,023 g, 0,77 mmoles) en metanol (1 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente se añade a 0°C el cianoborhidruro sódico (0,012 g, 0,19 mmoles). Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 18 h. Se trata con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (30 ml) y después se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío. Por cromatografía flash con gel de sílice modificado con aminopropilo empleando como eluyente n-heptano/acetato de etilo se obtiene el compuesto epigrafiado (0,020 g, 48%) en forma de sólido blanco mate. EM m/e = 438 (M+H⁺).

25 Ejemplo 30

8-cloro-1-(2,2-dióxido-1'H,3H-espiro[2-benzotiofeno-1,4'-piperidin-1'-il]-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-[1,4]benzodiazepina

30 a) 8-cloro-1-(2,2-dióxido-1'H,3H-espiro[2-benzotiofeno-1,4'-piperidin-1'-il]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo
Se agita a 140°C durante 24 h una mezcla de 1-bromo-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo (0,3 g, 0,75 mmoles) y 3H-espiro[2-benzotiofeno-1,4'-piperidina]-2,2-dióxido (1,8 g, 7,5 mmoles). Se introduce la mezcla reaccionante directamente en una columna de gel de sílice Si(CH₂)₃NH₂ y se cromatografía empleando como eluyente n-heptano/acetato de etilo, obteniéndose 8-cloro-1-(2,2-dióxido-1'H,3H-espiro[2-benzotiofeno-1,4'-piperidin-1'-il]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo en bruto (0,13 g, 31%) en forma de aceite amarillo, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

40 b) 8-cloro-1-(2,2-dióxido-1'H,3H-espiro[2-benzotiofeno-1,4'-piperidin-1'-il]-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-[1,4]benzodiazepina
Se calienta a 50°C durante 3 h una solución del 8-cloro-1-(2,2-dióxido-1'H,3H-espiro[2-benzotiofeno-1,4'-piperidin-1'-il]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo en bruto (0,11 g, aprox. 0,20 mmoles) del paso anterior en una solución metanólica 1,25 M de cloruro de hidrógeno (1,6 ml, 2,0 mmoles). Se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (30 ml) y se extrae 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 con gel de sílice modificado con aminopropilo empleando como eluyente n-heptano/acetato de etilo se obtiene el compuesto epigrafiado (0,036 g, 32%) en forma de sólido blanco. EM m/e = 456 (M+H⁺).

50 Ejemplo 31

8-cloro-1-(2,2-dióxido-1'H,3H-espiro[2-benzotiofeno-1,4'-piperidin-1'-il]-5-metil-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina

55 Se calienta a reflujo durante 5 h una mezcla de 8-cloro-1-(2,2-dióxido-1'H,3H-espiro[2-benzotiofeno-1,4'-piperidin-1'-il]-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina (0,032 g, 0,070 mmoles) y paraformaldehído (0,017 g, 0,57 mmoles) en metanol (1 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente se añade a 0°C el cianoborhidruro sódico (0,009 g, 0,14 mmoles).

60 Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 18 h. Se trata con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (30 ml) y después se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío. Por cromatografía flash con gel de sílice modificado con aminopropilo empleando como eluyente n-heptano/acetato de etilo se obtiene el compuesto epigrafiado (0,011 g, 26%) en forma de sólido blanco mate. EM m/e = 470 (M+H⁺).

65 Ejemplo 32

1'-(8-cloro-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-il)-1H-espiro[isocromeno-4,4'-piperidina]

a) 1'-(8-cloro-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-il)-1H-espiro[isocromeno-4,4'-piperidina]

Se agita a 140°C durante 74 h una mezcla de 1-bromo-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo (0,25 g, 0,63 mmoles) y 1H-espiro[isocromeno-4,4'-piperidina] (0,51 g, 2,5 mmoles) en sulfolano (5 ml). Se evapora el disolvente por destilación en tubo de bolas (150°C, 1-2 mbares). Se añade una solución metanólica 1,25 M de cloruro de hidrógeno (5,0 ml, 6,3 mmoles) y se calienta la mezcla a 50°C durante 2 h. Se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se trata con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (30 ml) y se extrae con cuatro 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 a través de gel de sílice modificado con aminopropilo empleando como eluyente n-heptano/acetato de etilo se obtiene la 1'-(8-cloro-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-il)-1H-espiro[isocromeno-4,4'-piperidina] (0,13 g) en forma de sólido marrón de una pureza del 80%, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM m/e = 422 (M+H⁺).

b) 1'-(8-cloro-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-il)-1H-espiro[isocromeno-4,4'-piperidina]

Se calienta a reflujo durante 4 h una mezcla de la 1'-(8-cloro-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-il)-1H-espiro[isocromeno-4,4'-piperidina] en bruto (0,10 g, 0,24 mmoles) y paraformaldehído (0,057 g, 1,9 mmoles) en metanol (2 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente se añade a 0°C el cianoborhidruro sódico (0,03 g, 0,47 mmoles). Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 18 h. Se trata con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (30 ml) y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío. Por cromatografía flash con gel de sílice modificado con aminopropilo empleando como eluyente n-heptano/acetato de etilo se obtiene el compuesto epigrafiado (0,047 g, 45%) en forma de sólido amarillo. EM m/e = 436 (M+H⁺).

Ejemplo 33

8-cloro-1-(3,4-dihidro-1'H-espiro[isocromeno-1,4'-piperidin]-1'-il)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo

Se agita a 130°C durante 72 h una mezcla de 1-bromo-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo (0,72 g, 0,18 mmoles) y 3,4-dihidroespiro[isocromeno-1,4'-piperidina] (0,11 g, 0,54 mmoles). Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua (50 ml) y se extrae con tres porciones de 50 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Por cromatografía flash con gel de sílice modificado con aminopropilo empleando como eluyente n-heptano/2-propanol se obtiene el compuesto epigrafiado (0,062 g, 66%) en forma de sólido blanco. EM m/e = 522 (M+H⁺).

Ejemplo 34

clorhidrato de la 1'-(8-cloro-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-il)-3,4-dihidroespiro[isocromeno-1,4'-piperidina]

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento del 88% a partir del 8-cloro-1-(3,4-dihidro-1'H-espiro[isocromeno-1,4'-piperidin]-1'-il)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general II. EM m/e = 422 (M+H⁺).

Ejemplo 35

1'-(8-cloro-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-il)-3,4-dihidroespiro[isocromeno-1,4'-piperidina]

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 50% a partir del clorhidrato de la 1'-(8-cloro-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-il)-3,4-dihidroespiro[isocromeno-1,4'-piperidina] y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general III. EM m/e = 436 (M+H⁺).

Ejemplo 36

(+)-1-(8-cloro-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-il)-3'H-espiro[azepano-4,1'-[2]-benzofurano]

y

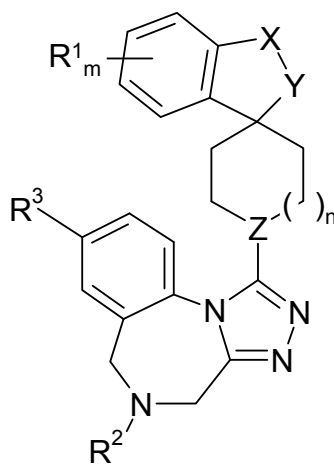
Ejemplo 37

(-)-1-(8-cloro-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-il)-3'H-espiro[azepano-4,1'-[2]-benzofurano]

- a) (RS)-1-(8-cloro-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-il)-3'H-espiro[azepano-4,1'-[2]benzofurano]
 Se agita a 130°C durante 24 h y a 160°C durante 5 h una mezcla de 1-bromo-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo (0,2 g, 0,5 mmoles) y (RS)-3'H-espiro[azepano-4,1'-[2]benzofurano] (0,31 g, 1,5 mmoles). Se añade otra porción de (RS)-3'H-espiro[azepano-4,1'-[2]benzofurano] (0,38 g, 0,19 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 160°C durante 18 h. Se deja enfriar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente. Se añade una solución metanólica 1,25 M de cloruro de hidrógeno (4,0 ml, 5,0 mmoles) y se calienta la mezcla a 50°C durante 30 min. Se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se trata con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (50 ml) y se extrae con dos porciones de 50 ml de diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Por cromatografía flash empleando como eluyente diclorometano/metanol se obtiene el compuesto epigrafiado (0,23 g) en forma de sólido amarillo de una pureza del 90%. EM m/e = 422 (M+H⁺).
- b) (RS)-1-(8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-il)-3'H-espiro[azepano-4,1'-[2]benzofurano]
 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento del 56% a partir del (RS)-1-(8-cloro-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-il)-3'H-espiro[azepano-4,1'-[2]benzofurano] y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general III. EM m/e = 436 (M+H⁺).
- c) (+)-1-(8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-il)-3'H-espiro[azepano-4,1'-[2]benzofurano]
 y
- d) (-)-1-(8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-il)-3'H-espiro[azepano-4,1'-[2]benzofurano]
 Se obtienen el (+)-1-(8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-il)-3'H-espiro[azepano-4,1'-[2]benzofurano] y el (-)-1-(8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-il)-3'H-espiro[azepano-4,1'-[2]benzofurano] por separación mediante HPLC quiral del (RS)-1-(8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-il)-3'H-espiro[azepano-4,1'-[2]benzofurano] (0,116 g, 0,266 mmoles) en una columna Chiralpak AD empleando como eluyente n-heptano/etanol (3:1).
- Se obtiene el (+)-1-(8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-il)-3'H-espiro[azepano-4,1'-[2]benzofurano] (0,036 g, 31%) en forma de sólido ligeramente amarillo. (EM m/e = 436 (M+H⁺)).
- Se obtiene el (-)-1-(8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-il)-3'H-espiro[azepano-4,1'-[2]benzofurano] (0,037 g, 32%) en forma de sólido ligeramente amarillo. (EM m/e = 436 (M+H⁺), [α]_D = -17,8 (c = 0,141, CHCl₃, 20°C).

REIVINDICACIONES

1. El compuesto de la fórmula general (I)



- 5 en la que
 X-Y es C(R^aR^b)-O, en el que R^a y R^b en cada caso con independencia entre sí son H o alquilo C₁₋₄,
 C(R^cR^d)-S(O)_p, en el que R^c y R^d en cada caso con independencia entre sí son H o alquilo C₁₋₄,
 C(O)O,
 CH₂OCH₂,
 10 CH₂CH₂O,
 Z es CH o N;
 R¹ es halógeno, ciano, alcoxi C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄,
 R² es H,
 alquilo C₁₋₁₂, sin sustituir o sustituido por uno o más OH, halógeno, ciano o alcoxi C₁₋₁₂,
 15 -(CH₂)_q-R^e, en el que R^e 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,
 -(CH₂)_rNRⁱRⁱⁱ,
 -C(O)-alquilo C₁₋₁₂, en el que alquilo C₁₋₁₂ está sin sustituir o sustituido por uno o más OH, halógeno, ciano o alcoxi
 20 C₁₋₁₂,
 -C(O)(CH₂)_qOC(O)-alquilo C₁₋₁₂,
 -C(O)(CH₂)_qNRⁱRⁱⁱ,
 -C(O)O-alquilo C₁₋₁₂, en el que alquilo está sin sustituir o sustituido por uno o más OH, halógeno, ciano o alcoxi C₁₋₁₂,
 25 -S(O)₂-alquilo C₁₋₁₂ o
 -S(O)₂NRⁱRⁱⁱ,
 Rⁱ y Rⁱⁱ en cada caso con independencia entre sí son H, alquilo C₁₋₁₂, o junto con el 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 B,
 30 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,
 R³ es Cl o F,
 n es el número 1 ó 2
 m es el número 0, 1, 2, 3 ó 4,
 p es el número 0, 1 ó 2,
 35 q es el número 1, 2, 3 ó 4,
 r es el número 2, 3 ó 4,
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40 2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que Z es CH.
3. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 2, en el que Z es N.
4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en el que n es el número 1.
- 45 5. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 3, en el que n es el número 2.
6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en el que X-Y es CH₂-O-, C(H,Me)-O- o CH₂OCH₂.

7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en el que R¹ es halógeno.
8. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en el que m es el número 0.
9. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en el que m es el número 1.
10. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, en el que R² es H, alquilo C₁₋₇ sin sustituir o sustituido por uno o más OH,
- CH₂-piridinilo,
- C(O)-alquilo C₁₋₇,
- C(O)CH₂NRⁱRⁱⁱ, en el que Rⁱ y Rⁱⁱ en cada caso con independencia entre sí se eligen entre alquilo C₁₋₇,
- C(O)O-alquilo C₁₋₇, o
- S(O)₂NRⁱRⁱⁱ, en el que Rⁱ y Rⁱⁱ en cada caso con independencia entre sí se eligen entre alquilo C₁₋₇.
11. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, en el que R² es alquilo C₁₋₇.
12. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11, en el que R³ es Cl.
13. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12, dicho compuesto se elige entre:
- 8-cloro-1-[(1r,4'r)-3H-espiro[2-benzofurano-1,1'-ciclohexan]-4'-il]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo;
- 8-cloro-1-[(1r,4'r)-3H-espiro[2-benzofurano-1,1'-ciclohexan]-4'-il]-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina, clorhidrato;
- 8-cloro-5-metil-1-[(1r,4'r)-3H-espiro[2-benzofurano-1,1'-ciclohexan]-4'-il]-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina;
- 8-cloro-1-[(1s,4's)-3H-espiro[2-benzofurano-1,1'-ciclohexan]-4'-il]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo;
- 8-cloro-1-[(1s,4's)-3H-espiro[2-benzofurano-1,1'-ciclohexan]-4'-il]-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina, clorhidrato;
- 8-cloro-5-metil-1-[(1s,4's)-3H-espiro[2-benzofurano-1,1'-ciclohexan]-4'-il]-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina;
- 8-cloro-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo;
- 8-cloro-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina, clorhidrato;
- 8-cloro-5-metil-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina;
- 8-cloro-5-isopropil-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina;
- 2-[8-cloro-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-5(6H)-il]etanol;
- 8-cloro-5-(piridin-2-ilmetil)-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina;
- 8-cloro-N,N-dimetil-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina-5(6H)-sulfonamida;
- 8-cloro-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina-5(6H)-carboxilato de metilo;
- 5-acetil-8-cloro-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina;
- 2-[8-cloro-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-5(6H)-il]-N,N-dimetil-2-oxoetanamina;
- 8-cloro-1-(6-fluor-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo;
- 8-cloro-1-(6-fluor-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina, clorhidrato;
- 8-cloro-1-(6-fluor-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-5-metil-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina;
- 8-cloro-1-(7-fluor-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo;
- 8-cloro-1-(7-fluor-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina, clorhidrato;
- 8-cloro-1-(7-fluor-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-5-metil-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina;
- 8-cloro-1-(5-fluor-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-5-metil-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina;

- 8-cloro-1-(3-metil-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo;
 8-cloro-1-(3-metil-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina, clorhidrato;
- 5 8-cloro-5-metil-1-(3-metil-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina;
 1'-(8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-il)-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-3-ona;
- 10 8-cloro-1-(1'H,3H-espiro[2-benzotiofeno-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina;
 8-cloro-5-metil-1-(1'H,3H-espiro[2-benzotiofeno-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina;
 8-cloro-1-(2,2-dióxido-1'H,3H-espiro[2-benzotiofeno-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina;
- 15 8-cloro-1-(2,2-dióxido-1'H,3H-espiro[2-benzotiofeno-1,4'-piperidin]-1'-il)-5-metil-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina;
 1'-(8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-il)-1H-espiro[isocromeno-4,4'-piperidina];
 8-cloro-1-(3,4-dihidro-1'H-espiro[isocromeno-1,4'-piperidin]-1'-il)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina-5(6H)-carboxilato de tert-butilo;
- 20 1'-(8-cloro-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-il)-3,4-dihidroespiro[isocromeno-1,4'-piperidina], clorhidrato;
 1'-(8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-il)-3,4-dihidroespiro[isocromeno-1,4'-piperidina];
 (+)-1-(8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-il)-3'H-espiro[azepano-4,1'-[2]benzofurano]; o
- 25 (-)-1-(8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-il)-3'H-espiro[azepano-4,1'-[2]benzofurano].

14. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13, dicho compuesto se elige entre:
- 30 (+)-1-(8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-il)-3'H-espiro[azepano-4,1'-[2]benzofurano],
 8-cloro-5-metil-1-[(1r,4'r)-3H-espiro[2-benzofurano-1,1'-ciclohexan]-4'-il]-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina,
 8-cloro-5-metil-1-(3-metil-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina,
- 35 (-)-1-(8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-il)-3'H-espiro[azepano-4,1'-[2]benzofurano],
 8-cloro-5-metil-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina,
 1'-(8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-1-il)-1H-espiro[isocromeno-4,4'-piperidina],
- 40 8-cloro-1-(6-fluor-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-5-metil-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina,
 8-cloro-5-isopropil-1-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina o
- 45 8-cloro-1-(5-fluor-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-5-metil-5,6-dihidro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina.

15. Un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14 para el uso como sustancia terapéuticamente activa.
- 50 16. Un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14 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.
- 55 17. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14.

18. El uso de un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 18 para la fabricación de un medicamento destinado a 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.
- 60