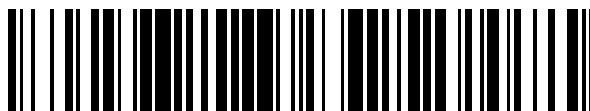


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 694**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2005 E 05789932 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2012 EP 1778243**

54 Título: **Derivados de azepina sustituidos como moduladores de receptores de serotonina**

30 Prioridad:

30.06.2004 US 584916 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

21.03.2013

73 Titular/es:

**ATHERSYS, INC. (100.0%)
3201 CARNEGIE AVENUE
CLEVELAND, OH 44115-2634, US**

72 Inventor/es:

**BENNANI, YOUSSEF, L.;
ROBARGE, MICHAEL, J.;
BOM, DAVID C.;
VARGA, NORBERT y
TUMEY, LAWRENCE, N.**

74 Agente/Representante:

PÉREZ BARQUÍN, Eliana

ES 2 398 694 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de azepina sustituidos como moduladores de receptores de serotonina

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere generalmente a una serie de compuestos, a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos y a los compuestos y composiciones para ser usados como agentes terapéuticos. Más específicamente, los compuestos de la presente invención son compuestos de hexahidrotienoazepina y octahidrotienoazepina. Los compuestos son ligandos de receptores de serotonina (5-HT) y son útiles para tratar enfermedades, trastornos y estados en los que se desea la modulación de la actividad de receptores de serotonina (5-HT) (por ejemplo, adicción, ansiedad, depresión y obesidad).

15 **Antecedentes de la invención**

La serotonina ha estado implicada en un cierto número de enfermedades, trastornos y estados que se originan en el sistema nervioso central, que incluyen enfermedades, trastornos y estados relacionados, por ejemplo, con el sueño, la alimentación, percepción de dolor, controlar la temperatura corporal, controlar la presión sanguínea, depresión, ansiedad, adicción y esquizofrenia. La serotonina desempeña también una función importante en sistemas periféricos como el sistema gastrointestinal, en el que se ha encontrado que media en una diversidad de efectos contráctiles, secretores y electrofisiológicos.

Debido a la amplia distribución de la serotonina en el cuerpo, hay una necesidad de fármacos que afecten a los sistemas serotoninérgicos. En particular, los agonistas, agonistas parciales y antagonistas de sistemas serotoninérgicos son de interés para el tratamiento de una amplia gama de trastornos que incluyen ansiedad, depresión, hipertensión, migraña, obesidad, trastornos compulsivos, esquizofrenia, autismo, trastornos neurodegenerativos (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, Parkinsonismo y corea de Huntington) y vómitos inducidos quimioterapia.

Las clases principales de receptores de serotonina (5-HT₁₋₇) contienen de uno a siete receptores separados que han sido formalmente clasificados. Véase Glennon, et al., Neuroscience and Behavioral Reviews, 1990,14, 35; y D. Hoyer, et al. Farmacol. Rev. 1994, 46, 157-203.

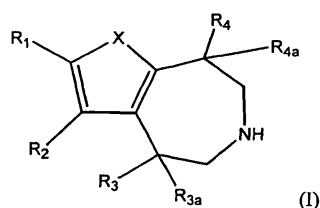
Por ejemplo, la familia 5-HT₂ de receptores contiene los subtipos 5-HT_{2a}, 5-HT_{2b} y 5HT_{2c}, que han sido conjuntamente agrupados sobre la base de la estructura primaria, sistema mensajero secundario y perfil operacional. La totalidad de los tres subtipos de 5HT₂ están acoplados a la proteína G, activan la fosfolipasa C como un mecanismo de transducción principal y contienen una estructura de siete de dominios de transmembrana. Hay diferencias distintivas en la distribución de los tres subtipos 5-HT₂ en un mamífero. Los receptores 5-HT_{2b} y 5-HT_{2a} están ampliamente distribuidos en el sistema nervioso periférico, y el 5-HT_{2a} se encuentra también en el cerebro. El receptor 5-HT_{2c} se ha encontrado solamente en el sistema nervioso central, siendo ampliamente expresado en muchas zonas del cerebro humano. Véase G. Baxter, et al. Trends in Farmacol. Sci. 1995, 16, 105-110.

El subtipo 5-HT_{2a} ha estado asociado con efectos que incluyen vasoconstricción, agregación plaquetaria y broncoconstricción así como en ciertos efectos del CNS (sistema nervioso central), mientras que el subtipo 5-HT_{2c} ha estado asociado con enfermedades que incluyen depresión, ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo, adicción, trastornos de pánico, fobias, síndromes psiquiátricos y obesidad. Se conoce muy poco sobre la función farmacológica del receptor 5-HT_{2b}. Véase F. Jenck, et al., Exp. Opin. Invest. Drugs, 1998, 7, 1587-1599; M. Bos, et al., J. Med. Chem, 1997, 40, 2762-2769; J.R. Martin, et al., The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1998, 286, 913-924; S.M. Bromidge, et al., 1. Med Chem., 1998, 41,1598-1612; G.A. Kennett, Drugs, 1998, 1, 4, 456-470; and A. Dekeyne, et al., Neuropharmacology, 1999, 38, 415-423.

El documento WO 93/13105 describe derivados de tiofeno; la patente de EE.UU. n° 4414225 describe derivados de tiofeno, furano y pirrol y el documento WO 96/12201 describe derivados de furano.

55 **Sumario de la invención**

La presente invención se dirige a compuesto de fórmula:



60 en la que:

X es S;

5 R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₈, alquil C₁₋₈-arilo, alquil C₁₋₈-heteroarilo, alquenilo C₂₋₈, perhaloalquilo, CN, OR₅, SR₅, N(R₅)₂, CON(R₅)₂, NR₅COR₅, NR₅CO₂R₅, SO₂N(R₅)₂, NR₅SO₂R₅, arilo y heteroarilo, en que dicho arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados entre alquilo, halógeno y alcoxi;

10 R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C₁₋₈, alquil C₁₋₈-arilo, alquil C₁₋₈-heteroarilo, alquenilo C₂₋₈, perhaloalquilo, CN, OR₅, SR₅, N(R₅)₂, CON(R₅)₂, NR₅COR₅, NR₅CO₂R₅, SO₂N(R₅)₂, NR₅SO₂R₅, arilo y heteroarilo, en que dichos arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados entre alquilo, halógeno y alcoxi;

15 R₃ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₈, alquil C₁₋₈-arilo, alquil C₁₋₈-heteroarilo, -CH₂-O-alquilo C₁₋₈, -CH₂-OH, -COO-alquilo C₁₋₈, -CON(R₅)₂ y arilo;

R_{3a} es H o R₃ y R_{3a} tomados conjuntamente son -CH₂-CH₂- o

20 R₂ y R₃ forman un anillo de 5 ó 6 miembros;

R₄ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₈, alquil C₁₋₈-arilo, alquil C₁₋₈-heteroarilo, OR₅, -CH₂-O-alquilo C₁₋₈, -CH₂OH, -COO-alquilo C₁₋₈ y -CON(R₅)₂;

25 R_{4a} es H o R₄ y R_{4a} tomados conjuntamente son -CH₂-CH₂-; y

R₅ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₈, alquil C₁₋₈-arilo, alquil C₁₋₈-heteroarilo, arilo, heteroarilo y perhaloalquilo;

30 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Las realizaciones preferidas de la invención incluyen compuestos de fórmula (I) en la cual:

X es S;

35 R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₈, OR₅, SO₂N(R₅)₂ y perhaloalquilo;

R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₈ y OR₅, o conjuntamente con R₃ forma un anillo de 5 miembros.

40 R₃ es hidrógeno o alquilo C₁₋₈;

R_{3a} es hidrógeno;

45 R₄ es hidrógeno o alquilo C₁₋₈;

R_{4a} es hidrógeno; y

R₅ hidrógeno o alquilo C₁₋₈;

50 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos de la invención incluyen compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en

55 2-Bromo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;

2-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;

2,3-Dibromo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;

60 2,3-Dicloro-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;

2-Bromo-3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;

2-cloro-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;

65 2,3-Dicloro-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepina;

- 2-(4-Fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
- 5 2-(2,5-Difluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
- 2-(5-Fluoro-2-metoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
- 2-(3,4,5-Trimetoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
- 10 2-(4-Etoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
- 2-(3-Metoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
- 15 2-Fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
- 2-Naftaleno-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
- 2-Naftaleno-2-il-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
- 20 2-(2,6-Difluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
- 3-(2,6-Difluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
- 2-(2-Cloro-6-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
- 25 3-Bromo-2-(2-cloro-6-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
- 2-Bromo-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
- 30 2-Bromo-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
- 2-Bromo-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
- 2-Bromo-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
- 35 Dimetilamida de ácido 5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepino-2-sulfónico;
- Dimetilamida de ácido 3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepino-2-sulfónico;
- 40 2-Bromo-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-3H-1-tia-6-aza-ciclopenta[cd]azuleno;
- 2-Metil-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-3H-1-tia-6-aza-ciclopenta[cd]azuleno;
- 2-Trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
- 45 3-Bromo-2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina; y
- 2-terc-Butil-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
- 50 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- Un compuesto de la invención se puede seleccionar también entre el grupo que consiste en
- 2,3-Dicloro-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
- 55 2-Bromo-3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
- 2-Bromo-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
- 60 2-Bromo-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
- 2-Bromo-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
- 2-Bromo-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
- 65 5,6,7,8-Tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepino-2-sulfónico acid dimetilamida;

3-Metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepino-2-sulfónico acid dimetilamida;

2-Bromo-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-3H-1-tia-6-aza-ciclopenta[cd]azuleno;

5 2-Metil-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-3H-1-tia-6-aza-ciclopenta[cd]azuleno;

2-Trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;

10 3-Bromo-2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina; y

2-terc-Butil-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 La presente invención se dirige también a compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en

2-Cloro-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;

20 (R,S)-2-Bromo-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;

2-Bromo-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;

3-Metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;

25 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;

2-(Pirrolidino-1-sulfonil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;

30 2-(2-Fluoro-bifenil-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;

3-(2,6-Difluoro-fenil)- 5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina; and

5,6,7,8-Tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepino-3-carboxílico acid etilo ester;

35 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra realización de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 Los compuestos de la presente invención son útiles en un método para tratar una enfermedad, trastorno y/o estado en un mamífero (por ejemplo, animal o ser humano) en el que un receptor 5HT_{2c} está implicado y se desea la modulación de una función de 5-HT_{2b}. El método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula 8I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al mamífero.

45 Los compuestos de la presente invención son útiles en un método para modular la función de receptores 5-HT con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 Los compuestos de la presente invención son útiles en un método para tratar o prevenir enfermedades, trastornos y/o estados del sistema nervioso central. El método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al mamífero.

55 Las enfermedades, trastornos, y/o estados específicos para los que pueden tener actividad los compuestos de fórmula (I) incluyen obesidad, depresión, esquizofrenia, ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo, adicción, trastornos de pánico, trastornos del sueño, migraña, diabetes de tipo II, epilepsia, fobias y síndromes psiquiátricos.

Descripción detallada de la invención

Se usan las siguientes definiciones, salvo que se describa otra cosa:

60 Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "alquilo" incluye grupos hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada que contienen el número indicado de átomos de carbono, normalmente grupos metilo, etilo y propilo y butilo de cadena lineal y ramificada. El término "alquilo" abarca también cicloalquilo, es decir, un grupo hidrocarbonado de C₃-C₈ cíclico como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. La referencia a un grupo o
65 resto individual, como "propilo", abarca solamente el grupo o resto de cadena lineal. Un isómero de cadena ramificada, como "isopropilo" está específicamente referido.

El término "alquenilo", como se usa en la presente memoria descriptiva, solo o en combinación, se refiere a un radical alquenilo de cadena lineal sustituido o sin sustituir o de cadena ramificada sustituido o sin sustituir, que contiene de 2 a 20 átomos de carbono. Ejemplos de estos radicales incluyen, pero sin limitación, hetenilo, E- y Z-pentenilo, decenilo y similares.

El término "alcoxi", como se usa en la presente memoria descriptiva, solo o en combinación se refiere a un radical de éter de alquilo, en que el término "alquilo" es como se definió anteriormente. Ejemplos de radicales alquil-éter adecuados incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, m-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi y similares.

El término "halo" se define en la presente memoria descriptiva que incluye, flúor, cloro, bromo o yodo. Análogamente, el término "halógeno" se define en la presente memoria descriptiva que incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

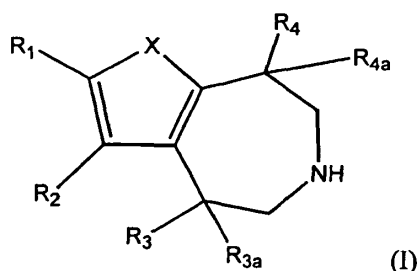
El término "amino" solo o en combinación, incluye el grupo -NH₂ o -NR_aR_b en que R_a y R_b son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilarilo o arilo.

El término "arilo" solo o en combinación, se describe en la presente memoria descriptiva que incluye un grupo aromático monocíclico o bicíclico (por ejemplo, fenilo o naftilo) que puede estar sin sustituir o sustituido, por ejemplo, con uno o más y, en particular, uno a 3 de los siguientes sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en H, halo, C_n NO₂, CF₃, N₃, alquilo C₁₋₆ OH, NR^aR^b, O-alquilo C₁₋₆, OR^a, C(=O) NR^aR^b, C(=S) NR^aR^b, tetrasoilo, triazoilo, amidinilo, guadinilo, tioguanidinilo, cianoguanidinilo y arilo. Generalmente, "arilo" indica un grupo fenilo o un grupo carboxíclico bicíclico orto-condensado que tiene 9 a 10 átomos en el anillo de los que al menos un anillo es aromático (por ejemplo, naftilo o tetrahidronaftilo). El término "arilo" es abreviado también en las diversas estructuras químicas como "Ar".

El término "heteroarilo" se define en la presente memoria descriptiva que es un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene uno, dos o tres anillos aromáticos y que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre en un anillo aromático, y que puede estar sin sustituir o sustituido, por ejemplo, uno o más y, en particular, uno a tres sustituyentes, como halo, alquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalquilo, nitro, amino, alquilamino, acilamino, alquiltio, alquilsulfonilo, and alquilsulfonilo. Ejemplo de grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, 2H-pirrolilo, 3H-indolilo, 4H-quinolizínulo, 4nH-carbazolilo, acridinilo, benzo[b]tienilo, benzotiazolilo, 13-carbolinilo, carbazolilo, cromenilo, cinnaolinil; dibenzo[b,d]furanilo, furazanilo, furilo, imidazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolisinilo, indolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, naptol[2,3-b], oxazolilo, perimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenarsazinilo, fenazínulo, fenotiazínulo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo y xantenilo. En una realización, el término "arilo" indica un anillo aromático monocíclico que contiene cinco o seis átomos en el anillo que contiene carbono y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en oxígeno no peróxido, azufre y N(Z) en que Z está ausente o es H, O, alquilo C₁₋₄, fenilo o bencilo. En otra realización, heteroarilo indica un heterociclo bicíclico orto-condensado de aproximadamente ocho a diez átomos en el anillo derivado del mismo, particularmente un benzoderivado o un derivado condensando un di-radical propileno o tetrametileno al mismo.

El término "Het" represente generalmente un grupo heterocíclico, saturado o parcialmente insaturado que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre y opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o C(=O)OR⁶. Normalmente "Het" es un grupo monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre. Un grupo "Het" puede contener también un grupo oxo (=O) unido al anillo. Ejemplos no limitativos de grupos Het incluyen 1,3-dihydrobenzofurano, 1,3-dioxolano, 1,4-dioxano, 1,4-ditiano, 2H-pirano, 2-pirazolina, 4H-pirano, cromanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, indolinilo, isocromanilo, isoindolinilo, morfolina, piperazinilo, piperidina, piperidilo, pirazolidina, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirrolidina, pirrolina, quinuclidina y tiomorfolina.

Realización 1:



en la que:

5 R₁ y R₂ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C₁₋₈, alquil C₁₋₈-arilo, alquil C₁₋₈-heteroarilo, alquenilo C₁₋₈, perhaloalquilo, CN, OR₅, SR₅, N(R₅)₂, CON(R₅)₂, NR₅COR₅, NR₅CO₂R₅, SO₂N(R₅)₂, NR₅SO₂R₅, arilo y heteroarilo, en que dicho arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados entre alquilo, halógeno y alcoxi o R₁ y R₂ tomados conjuntamente forman un anillo de 5 ó 6 miembros;

10 R₃ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₈, OR₅, -CH₂-O-alquilo C₁₋₈, -CH₂OH, -COO-alquilo C₁₋₈, -CON(R₅)₂ y arilo;

R_{3a} es HOR₃ y R_{3a} tomados conjuntamente son -CH₂-CH₂- o

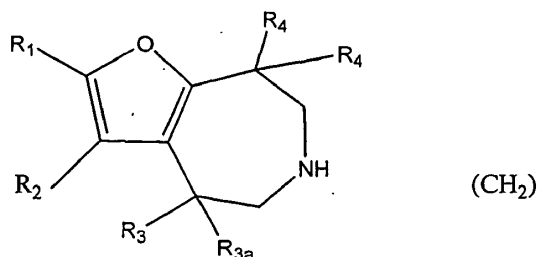
15 R₂ y R₃ forman un anillo de 5 ó 6 miembros;

R₄ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₈, alquil C₁₋₈-arilo, alquil C₁₋₈-heteroarilo, OR₅, -CH₂-O-alquilo C₁₋₈, -CH₂OH, -COO-alquilo C₁₋₈, -CON(R₅)₂ y arilo;

20 R_{4a} es H o R₃ y R_{3a} tomados conjuntamente son -CH₂-CH₂-; y

R₅ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₈, alquil C₁₋₈-arilo, alquil C₁₋₈-heteroarilo, heteroarilo y perhaloalquilo o conjuntamente con el átomo al que está unido, R₅ forma un anillo heteroarilo.

25 Realización 2:



en la que:

30 R₁ y R₂ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C₁₋₈, alquil C₁₋₈-arilo, alquil C₁₋₈-heteroarilo, alquenilo C₁₋₈, perhaloalquilo, CN, OR₅, SR₅, N(R₅)₂, CON(R₅)₂, NR₅COR₅, NR₅CO₂R₅, SO₂N(R₅)₂, NR₅SO₂R₅, arilo y heteroarilo, en que dicho arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados entre alquilo, halógeno y alcoxi o R₁ y R₂ forman conjuntamente un anillo de 5 ó 6 miembros;

35 R₃ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₈, alquil C₁₋₈-arilo, alquil C₁₋₈-heteroarilo, OR₅, -CH₂-O-alquilo C₁₋₈, -CH₂OH, -COO-alquilo C₁₋₈, -CON(R₅)₂ y arilo;

40 R_{3a} es HOR₃ y R_{3a} tomados conjuntamente son -CH₂-CH₂- o

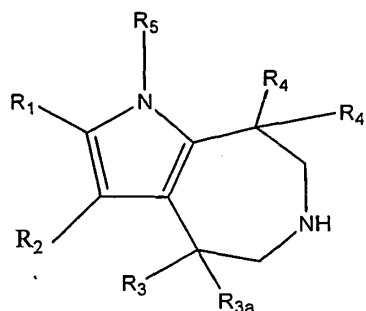
R₂ y R₃ forman un anillo de 5 ó 6 miembros;

45 R₄ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₈, alquil C₁₋₈-arilo, alquil C₁₋₈-heteroarilo, OR₅, -CH₂-alquilo C₁₋₈, CH₂OH, -COO-alquilo C₁₋₈, -CON(R₅)₂ y arilo;

R_{4a} es H o R₃ y R_{3a} tomados conjuntamente son -CH₂-CH₂-; y

50 R₅ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₈, alquil C₁₋₈-arilo, arilo, alquil C₁₋₈-heteroarilo, heteroarilo y perhaloalquilo o conjuntamente con el átomo al que está unido, R₅ forma un anillo heteroarilo.

Realización 3:



5 en la que:

10 R_1 y R_2 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C_{1-8} , alquil C_{1-8} -arilo, alquil C_{1-8} -heteroarilo, alqueno C_{1-8} , perhaloalquilo, CN, OR_5 , SR_5 , $N(R_5)_2$, $CON(R_5)_2$, NR_5COR_5 , $NR_5CO_2R_5$, $SO_2N(R_5)_2$, $NR_5SO_2R_5$, arilo y heteroarilo, en que dicho arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados entre alquilo, halógeno y alcoxi o R_1 y R_2 tomados conjuntamente forman un anillo de 5 ó 6 miembros;

15 R_3 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C_{1-8} , alquil C_{1-8} -arilo, alquil C_{1-8} -heteroarilo, OR_5 , $-CH_2-O$ -alquilo C_{1-8} , $-CH_2OH$, $-COO$ -alquilo C_{1-8} , $-CON(R_5)_2$ y arilo;

R_{3a} es HOR_3 y R_{3a} tomados conjuntamente son $-CH_2-CH_2-$ o

20 Las realizaciones preferidas de la presente invención incluyen compuestos de fórmula de (I) como se definió anteriormente, en la cual:

R_3 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C_{1-8} , $-CH_2-O$ -alquilo C_{1-8} , $-CH_2OH$, $-COO$ -alquilo C_{1-8} , $-CON(R_5)_2$ y arilo; y

25 R_5 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C_{1-8} , alquil C_{1-8} -arilo, alquil C_{1-8} -heteroarilo, heteroarilo y perhaloalquilo.

Preferentemente:

30 X es S;

R_1 se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-8} , OR_5 , $SO_2N(R_5)$ y perhaloalquilo ;

35 R_2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-8} y OR_5 o conjuntamente con R_3 forma un anillo de 5 miembros;

R_3 es hidrógeno o alquilo C_{1-8} ;

R_{3a} es hidrógeno;

40 R_4 es hidrógeno o alquilo C_{1-8} ;

R_{4a} es hidrógeno; y

45 R_5 es hidrógeno o alquilo C_{1-8} .

Los compuestos actualmente preferidos incluyen:

2-Bromo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;

50 2-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;

2,3-Dibromo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;

2,3-Dicloro-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;

55

- 2-Bromo-3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
 2-cloro-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
 5 2-cloro-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
 2,3-Dicloro-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepina;
 2-(4-Fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
 10 2-(2,5-Difluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
 2-(5-Fluoro-2-metoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
 15 2-(3,4,5-Trimetoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
 2-(4-Etoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
 20 2-(3-Metoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
 2-Fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
 2-(2-Fluoro-bifenil-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
 25 2-Bromo-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
 2-Bromo-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
 2-Bromo-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
 30 2-Bromo-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
 2-(Pirrolidino-1-sulfonil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
 35 5,6,7,8-Tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepino-2-sulfónico acid dimetilamida;
 3-Metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepino-2-sulfónico acid dimetilamida;
 2-Bromo-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-3H-1-tia-6-aza-ciclopenta[cd]azuleno;
 40 2-Metil-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-3H-1-tia-6-aza-ciclopenta[cd]azuleno;
 2-Trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
 45 3-Bromo-2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
 2-terc-Butil-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
 2-Naftaleno-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
 50 2-Naftaleno-2-il-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
 2-(2,6-Difluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
 55 3-(2,6-Difluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
 2-(2-cloro-6-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
 3-Bromo-2-(2-cloro-6-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
 60 Éster etílico de ácido 5,6,7,8-Tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepino-3-carboxílico.
 Los compuestos particularmente preferidos incluyen:
 65 2-Bromo-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;

2-Bromo-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;

2-Bromo-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;

5 2-Bromo-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;

2-(Pirrolidino-1-sulfonil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;

Dimetilamida de ácido 5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepino-2-sulfónico;

10 Dimetilamida de ácido 3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepino-2-sulfónico;

2-Bromo-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-3H-1-tia-6-aza-ciclopenta[cd]azuleno;

15 2-Metil-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-3H-1-tia-6-aza-ciclopenta[cd]azuleno;

2-Trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;

20 3-Bromo-2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina; y

2-terc-Butil-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3]d]azepina.

25 Ciertos compuestos de la invención pueden existir en diferentes formas isómeras (por ejemplo, enantiómeros y diastereoisómeros). La invención contempla todos estos isómeros en forma pura y en mezclas, que incluyen mezclas racémicas. Están incluidas también las formas enólicas.

Los compuestos de la invención pueden existir en formas sin solvatar y solvatadas que incluyen formas hidratadas, por ejemplo hemi-hidrato. En general, las formas solvatadas, con disolventes farmacéuticamente aceptables como agua, etanol y similares, son equivalentes a las formas sin solvatar para los fines de la invención.

30 Ciertos compuestos de la invención forman también sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, sales por adición de ácidos. Por ejemplo, los átomos de nitrógeno pueden formar sales con ácidos. Ejemplos de ácidos adecuados para la formación de sales son los ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético cítrico, oxálico, malónico, salicílico, málico, fumárico, succínico, ascórbico, maleico, metanosulfónico y otros ácidos carboxílicos minerales bien conocidos por los expertos en la técnica. Las sales se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir una sal de una manera convencional. Las formas de bases libres, pueden ser regeneradas tratando la sal con una solución de base acuosa diluida adecuada como hidróxido o carbonato de potasio acuoso diluido, amoníaco y bicarbonato de sodio. Las formas de bases libres difieren de sus respectivas formas de sales algo en ciertas propiedades físicas, como la solubilidad en disolventes orales, pero las sales ácidas son equivalentes a sus respectivas formas de bases libres para los fines de la invención (véase, por ejemplo, S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", J. Farm. Sci., 66: 1-19 (1977)).

45 Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "composición" está destinado a abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte de forma directa o indirecta, de una combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Los compuestos de la presente invención pueden ser usados en la forma de sales farmacéuticamente aceptables derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos. La expresión sal farmacéuticamente aceptable" significa las sales que, dentro del alcance de un criterio médico ponderado, sean adecuadas para ser usadas en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin una toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica y similares y estén equilibradas con una relación razonable de beneficios/riesgo. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge et al. describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en la publicación J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66: 1 y siguientes. Las sales pueden ser preparadas *in situ* durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos de la invención o separadamente haciendo reaccionar la función de base libre con un ácido orgánico adecuado. Sales por adición de ácidos representativas incluyen, pero sin limitación, acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, besato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato (isotionato), lactato, maleato, metanosulfonato, micotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmitoato, peptinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, fosfato, glutamato, bicarbonato, p-toluenosulfonato y un decanoato. También, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden ser cuaternizado con agentes como haluros de alquilo inferior como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; dialquil-sulfatos como dimetil-, dietil-, dibutil- y diamil-sulfatos; haluros de cadena larga como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de arilalquilo como bromuros de bencilo y fenitilo y otros. Se obtienen así productos solubles o dispersables en agua o aceite. Ejemplos de ácidos que pueden ser empleados para formar sales por adición de ácidos

farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico y ácidos orgánicos como ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico y ácido cítrico.

5 Las sales por adición básica pueden ser preparadas *in situ* durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos de esta invención haciendo reaccionar un resto que contiene ácido carboxílico con una base adecuada como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable o con amoníaco o una amina primaria, secundaria o terciaria. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen pero sin limitación cationes basados en metales alcalinos o metales alcalinotérreos sales de como litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio y similares y cationes de amonio cuaternario y aminas no tóxicos que incluyen amonio, tetrametilamonio, 10 tetraetilamonio, metilamonio, dimetilamonio, trimetilamonio, trietilamonio, dietilamonio y etilamonio entre otros. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales por adición de bases incluyen etilendiamina, etanolamina, dietalonamina, piperidina, piperazina y similares.

15 Las formas de dosificación para una administración tópica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, pulverizaciones, ungüentos e inhalantes. El compuesto activo es mezclado bajo condiciones esterilizados con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualesquiera conservantes, tampones o propelentes necesarios que puedan ser requeridos. Las formulaciones oftálmicas, ungüentos oculares, polvos y soluciones están también contempladas dentro del alcance de esta invención.

20 Los niveles de dosificación reales de ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden variar con el fin de obtener una cantidad del (o de los) compuesto(s) activo(s) que es(son) eficaz(o eficaces) para conseguir la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composiciones y modo de administración particulares. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de la actividad del compuesto particular, la vía de administración, la gravedad del estado que esté siendo tratado y el estado e historial médico previo del paciente que 25 esté siendo tratado. Sin embargo, está dentro de los conocimientos de la técnica comenzar con dosis del compuesto a niveles inferiores al requerido para conseguir el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se consiga el efecto deseado.

30 Cuando se usa en los tratamientos que anteceden o en otros, una cantidad terapéuticamente eficaz de uno de los compuestos de la presente invención puede ser empleada en forma pura o, cuando esta forma exista en una forma de sal, éster o profármaco, farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, el compuesto puede ser administrado como una composición farmacéutica que contenga el compuesto de interés en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto de la invención significa una cantidad suficiente del compuesto para tratar trastornos, a una relación razonable de 35 beneficios/riesgo aplicable a cualquier tratamiento médico. Sin embargo, debe entenderse que el uso diario total de los compuestos y las composiciones de la presente invención será decidido por el facultativo encargado dentro del alcance de un criterio médico ponderado. El nivel específico de la dosis terapéuticamente eficaz para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores que incluyen el trastorno que esté siendo tratado y la gravedad del trastorno; actividad del compuesto específico empleado, la composición específica empleada; la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, vía de administración y la velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o de forma coincidente con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. Por ejemplo, está dentro de los conocimientos de la técnica partir de dosis de compuestos a niveles inferiores a los requeridos para conseguir el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la 45 dosificación hasta que se consigue el efecto deseado.

La dosis diaria total de los compuestos de esta invención administrados a un ser humano o animal inferior pueden variar en el intervalo desde aproximadamente 0,0001 hasta aproximadamente 1.000 mg/kg/día. Para fines de administración oral, las dosis más preferibles pueden estar en el intervalo desde aproximadamente desde 0,0001 hasta aproximadamente 5 mg/kg/día. Si se desea, la dosis diaria eficaz se puede dividir en múltiples dosis para fines de administración, consecuentemente, las composiciones de dosis únicas pueden contener estas cantidades o submúltiplos de las mismas para constituir la dosis diaria.

55 La presente invención proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la presente invención formulados conjuntamente con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos. Las composiciones farmacéuticas pueden ser especialmente formuladas para una administración oral en forma sólida o líquida, para inyección parenteral o para administración rectal.

60 Las combinaciones farmacéuticas de esta invención pueden ser administradas a seres humanos y otros mamíferos por vía oral, rectal, parenteral, intrasisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como mediante polvos, ungüentos o gotas) bucal o como una pulverización oral o nasal. La expresión "vía parenteral", como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a modos de administración que incluyen inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraexternal, subcutánea e intraarticular.

65 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un componente de la presente invención y un diluyente fisiológicamente tolerable. La presente invención incluye uno o más

5 compuestos, como se describió anteriormente, formulados en forma de composiciones junto con uno o más excipientes, vehículos, adyuvantes o vehículos fisiológicamente tolerables o aceptables y no tóxicos que se citan colectivamente en la presente memoria descriptiva como diluyentes, para una inyección parenteral, para un suministro intranasal, para una administración oral en forma sólida o líquida para una administración rectal o tópica, entre otras.

10 Las composiciones pueden ser suministradas también a través de un catéter para un suministro local a un sitio diana, a través de una endoprotesis intracoronaria, (un dispositivo tubular compuesto por una malla de alambres finos) o través de un polímero biodegradable. Los compuestos pueden ser también complejados a ligandos, como anticuerpos, para un suministro dirigido a diana.

15 Las composiciones adecuadas para una inyección parenteral pueden comprender soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas esterilizadas, fisiológicamente aceptables y polvos esterilizados para ser reconstituidos en soluciones o dispersiones inyectables esterilizadas. Ejemplos de excipientes, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, polioles (propilenglicol (polietilenglicol, glicerol y similares), aceites vegetales (como aceite de oliva), ésteres orgánicos inyectables como oleato de etilo y sus mezclas adecuadas.

20 Estas composiciones pueden contener también adyuvantes como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes y dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos puede ser asegurada mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. Puede ser deseable también incluir agentes isotónicos como por ejemplo azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede llevar a cabo mediante el uso de agentes que retrasen la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

25 Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes suspensores, como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polietileno-sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto o mezclas de estas sustancias y similares.

30 En algunos casos, con el fin de prolongar el efecto del fármaco, es deseable ralentizar la absorción del fármaco a partir de una inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede realizar mediante el uso de una suspensión líquida de un material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño de los cristales y de la forma cristalina. Alternativamente, una absorción retardada de una forma de fármaco administrado por vía parenteral se realiza disolviendo o poniendo en suspensión el fármaco en un vehículo de aceite.

40 Se pueden preparar formas de depósitos inyectables formando matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables como poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la relación de fármaco a polímero y la naturaleza del polímero particular empleado puede ser controlada la velocidad de liberación de fármaco. Ejemplos de polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídrido). Las formulaciones inyectables de depósitos se preparan también atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que sean compatibles con tejidos corporales.

45 Las formulaciones inyectables pueden ser esterilizadas, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias o incorporando agentes esterilizantes en la forma de composiciones sólidas esterilizadas que pueden ser disueltas o dispersadas en agua esterilizada u otro medio inyectable esterilizado justo antes de su uso.

50 Las formas de dosificación sólidas para una administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En estas formas de dosificaciones sólidas, el compuesto activo puede ser mezclado con al menos un excipiente o vehículo inerte farmacéuticamente aceptable, como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o a) materiales de carga o diluyentes como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; b) aglutinantes como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga; c) humectantes como glicerol; d) agentes disgregantes como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio; e) agentes retardantes de la solución como parafina; f) aceleradores de la absorción como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes humectantes como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes como caolín y arcilla de bentonita y i) lubricantes como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril-sulfato de sodio y sus mezclas. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación puede comprender también agentes tamponantes.

60 Pueden ser empleadas también composiciones sólidas de un tipo similar como materiales de carga en cápsulas rellenas de gelatina blanda o dura usando excipientes como lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de peso molecular elevado y similares.

65 Las formas de dosificaciones sólidas de comprimidos, grajeas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden ser preparadas con revestimientos y cortezas como revestimientos entéricos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes de opacidad y pueden ser también de una

composición tal que liberen el (o los) ingrediente(s) activo(s) solamente o, preferentemente en cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente de una manera retrasada. Ejemplos de composiciones de inclusión que pueden ser usadas incluyen sustancias polímeras y ceras.

- 5 Los compuestos activos pueden estar también en forma micro-encapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes anteriormente mencionados.

Las formas de dosificaciones líquidas para una administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificaciones líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y sus mezclas.

15 Aparte de los diluyentes inertes, las composiciones orales pueden incluir también adyuvantes como agentes humectantes, agentes emulsionantes y suspensores, agentes edulcorantes, de sabores y perfumantes.

20 Las composiciones para una administración rectal o vaginal son preferentemente supositorios que pueden ser preparados mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados como manteca de cacao, polietilenglicol o cera para supositorios que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y, por lo tanto se funden en la cavidad rectal o vaginal y liberan el compuesto activo.

25 Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados también en la forma de liposomas. Como es conocido en la técnica, los liposomas están formados por cristales líquidos hidratados mono- o multi-laminares que están dispersados en un medio acuoso. Puede ser usado cualquier lípido no tóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable para formar los liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposomas pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, estabilizadores, conservantes, excipientes y similares. Los lípidos preferidos son fosfolípidos naturales y sintéticos y fosfatidil-colinas (lecitinas) usados de forma separada o conjunta.

30 En la técnica se conocen métodos para formar liposomas. Véase, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, volumen XIV, Academic Press, New York, N.Y. (1976), p. 33 y siguientes.

35 La expresión "profármacos farmacéuticamente aceptable" como se usa en la presente memoria descriptiva, representa los profármacos de los compuestos de la presente invención que, dentro del alcance de un criterio médico ponderado, sean adecuados para ser usados en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin una toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares excesivas, de forma equilibrada con una relación razonable de beneficios/riesgos y eficaces para su uso previsto, así como las formas de iones híbridos, cuando sea posible, de los compuestos de la invención. Los profármacos de la presente invención pueden ser rápidamente transformados *in vivo* en el compuesto parental de la fórmula anterior, por ejemplo, mediante hidrólisis en la sangre. Una explicación a fondo es proporcionada por T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, V. 14 of the A.C.S. Symposium Series, y por Edward B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987).

45 Los compuestos de la presente invención y el ejemplo comparativo 49 pueden ser preparados mediante los procedimientos expuestos en los esquemas. Las condiciones analíticas generales expuestas a continuación fueron utilizadas en todos los ejemplos.

50 Condiciones analíticas generales:

El análisis y purificación por HPLC se realizó usando una bomba de gradiente binario Waters 2525, dispositivo de toma de muestras Waters 2767, detector UV Waters 2487 (220 y 254 nm) y detector de espectros de masas de electropulverización Waters Micromass ZQ. El dispositivo Micromass ZQ fue ajustado para una ionización tanto positiva como negativa (voltaje de cono = 25 y 50, respectivamente). El análisis de HPLC analítica se realizó como sigue:

Columna de 50 x 4,6 mm y 3,5 µm Waters XTerra MS C18

60 Fase móvil: tampón de acetato de amonio 10 mM a pH 5,75 y acetonitrilo

Acetonitrilo: 10 a 75% en 3,5 minutos, 75 a 99% en 3,9 minutos, 99% mantenido durante 4,2 minutos, 99 a 10% en 4,5 minutos re-equilibrado.

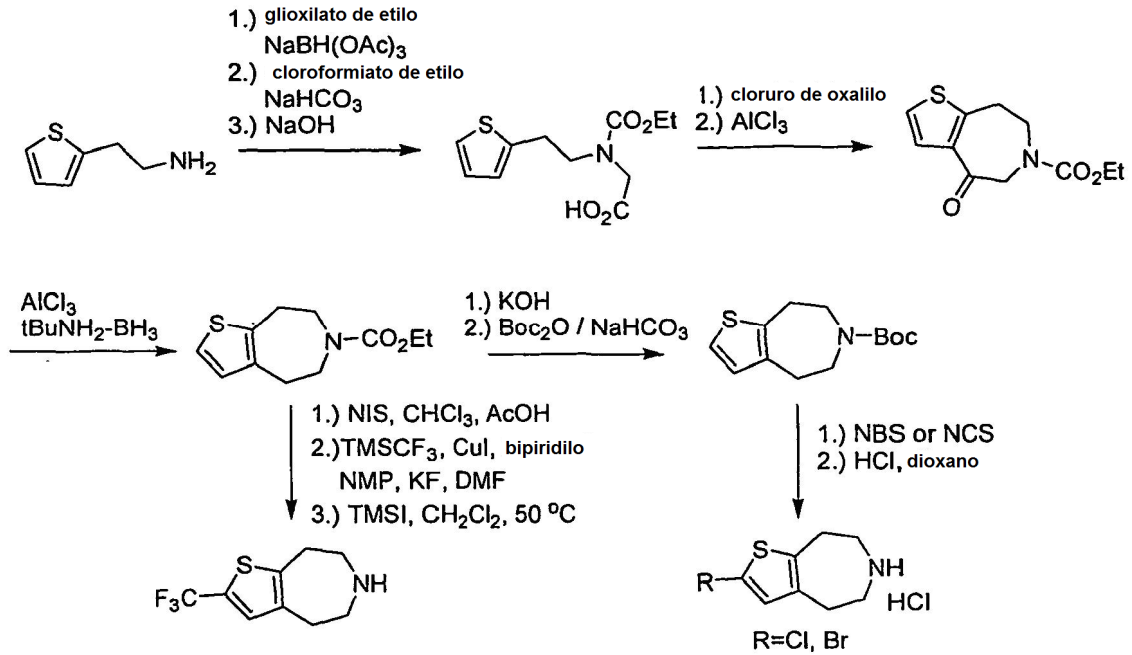
65 La HPLC preparativa se realizó como sigue:

Columna de 50 x 19 mm y 5 μ m Waters XTerra MS

Fase móvil: tampón de acetato de amonio 10 mM a pH 5,75 y acetonitrilo

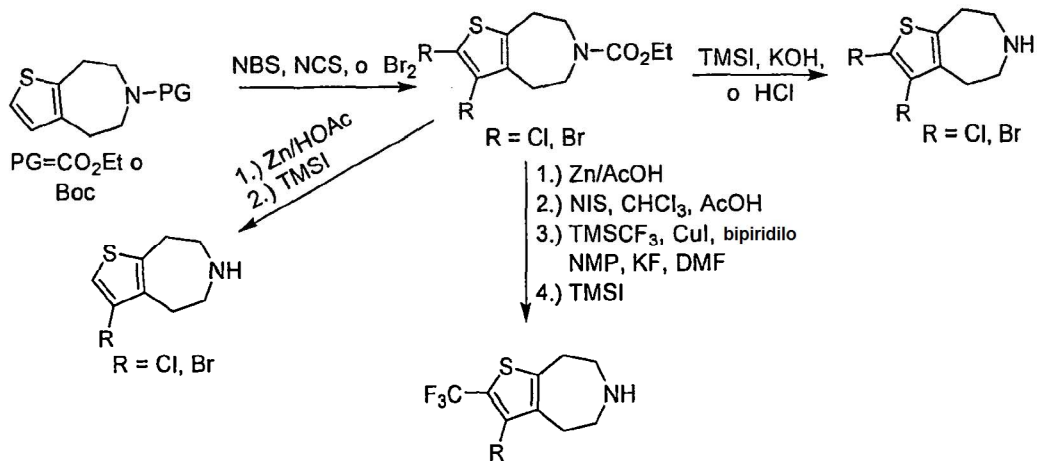
5 Acetonitrilo: 10 a 99% en 8 minutos, 99% mantenido hasta 9 minutos, 99 a 10% en 9,5 minutos re-equilibrado.

El análisis de RMN se realizó usando un dispositivo Bruker BioSpin UltraShield NMR (300MHz)

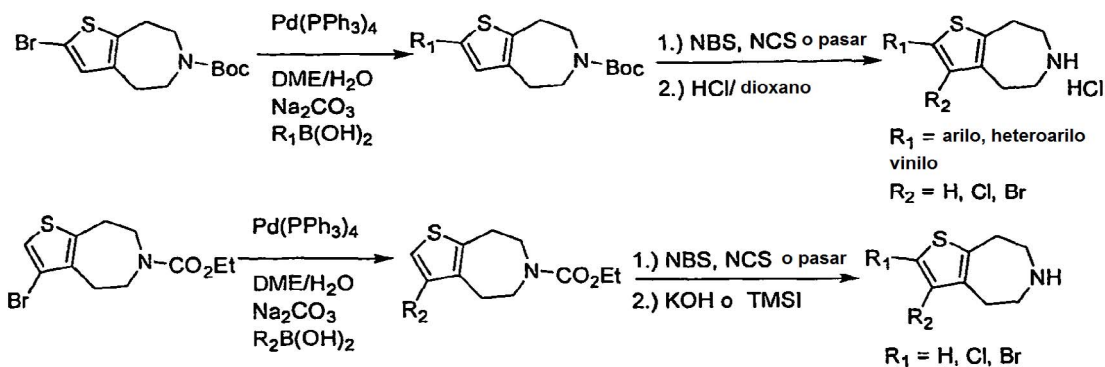


10

Esquema 1a: Síntesis de tienilazepinas de trifluorometilo y monohalogenadas

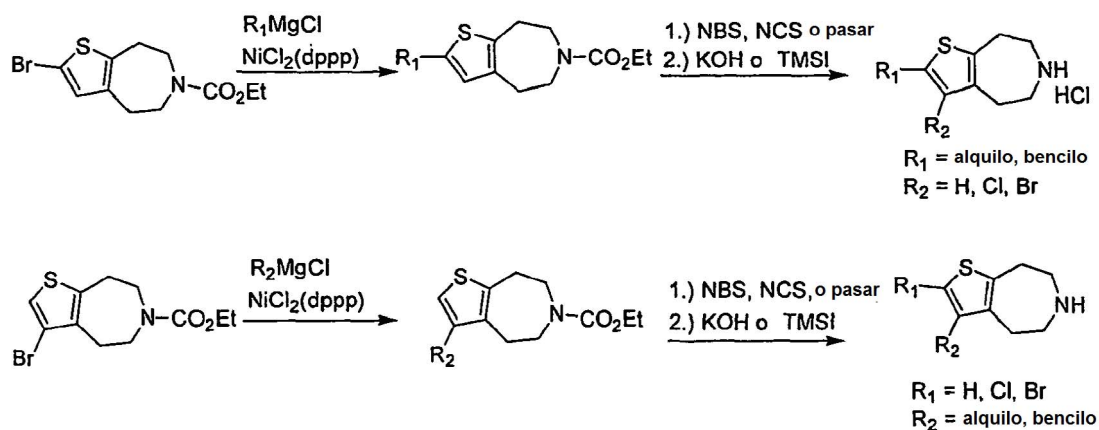


Esquema 1b: síntesis de tienilazepinas diahalogenadas y de 3-bromo-2-trifluorometilo

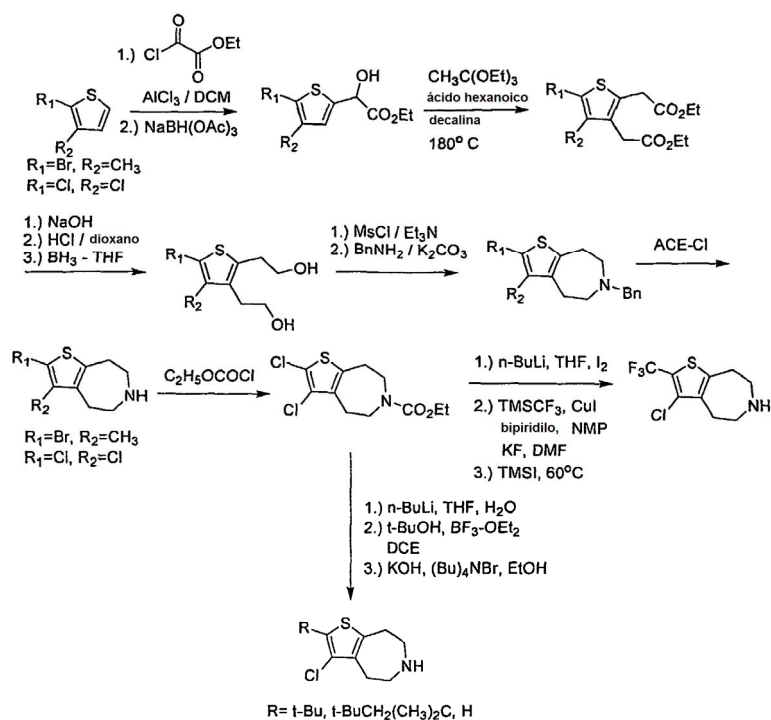


Esquema 2: síntesis de biaril-tienilazepinas

5

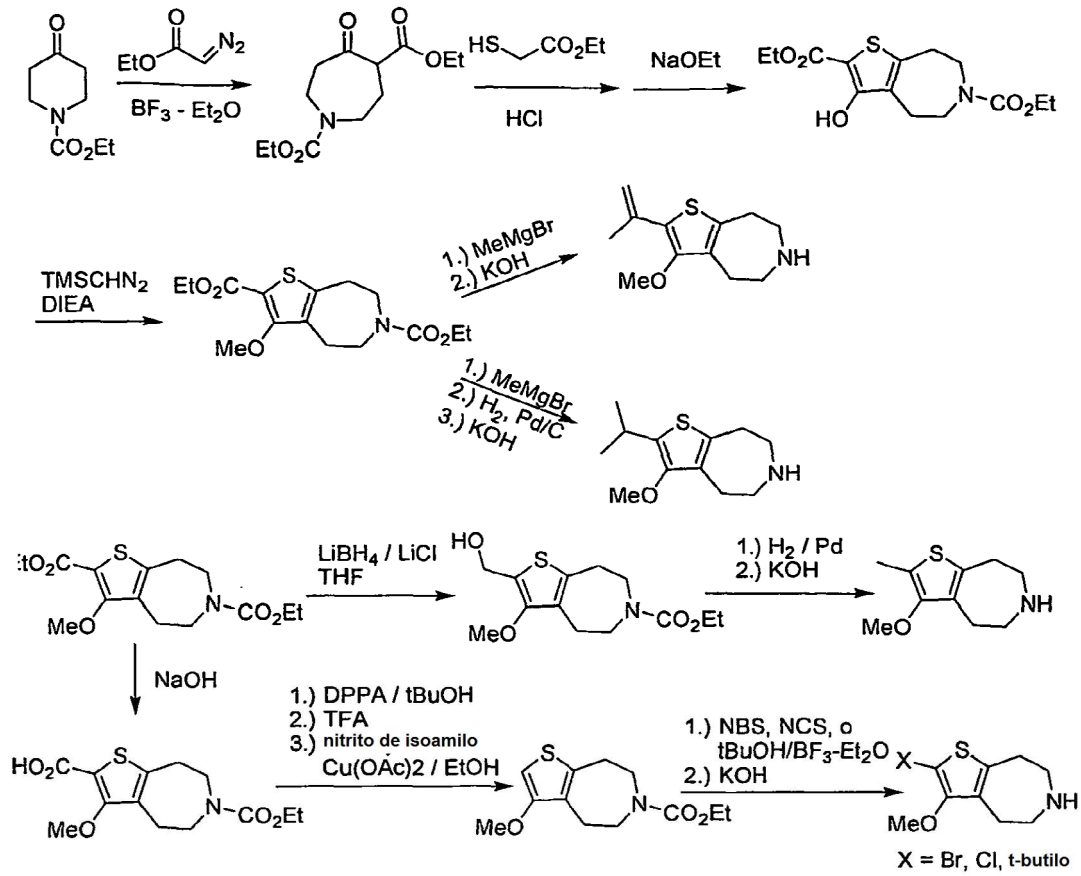


Esquema 3: síntesis de análogos de tienilazepinas de alquilo y bencilo

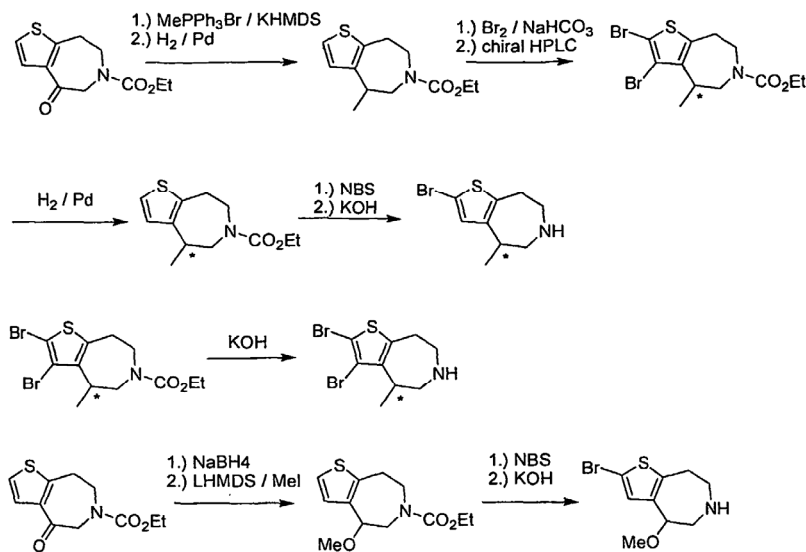


10

Esquema 4: síntesis de 2-bromo-3-metil-tienilazepina y 2,3-diclorotienilazepina y análogos relacionados

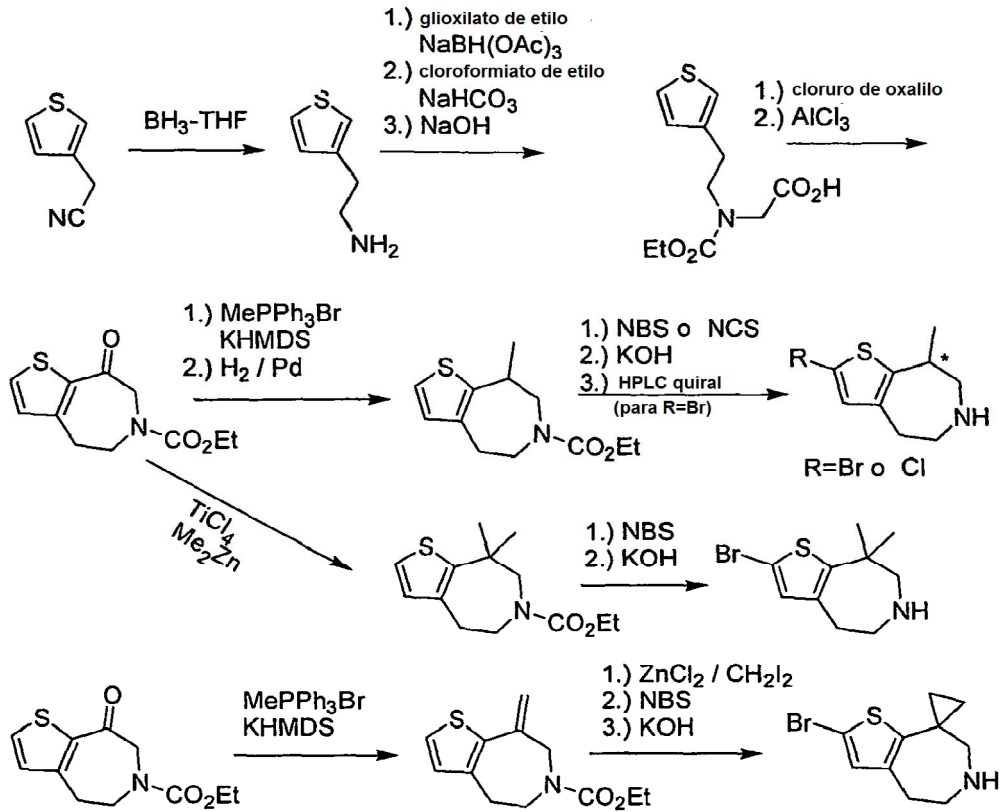


5 Esquema 5. Síntesis de 3-metoxi-tienilazepinas



Esquema 6. Síntesis de 4-metil-tienilazepinas halogenadas y compuestos relacionados

* indica que se aisló el material enantiómeramente puro

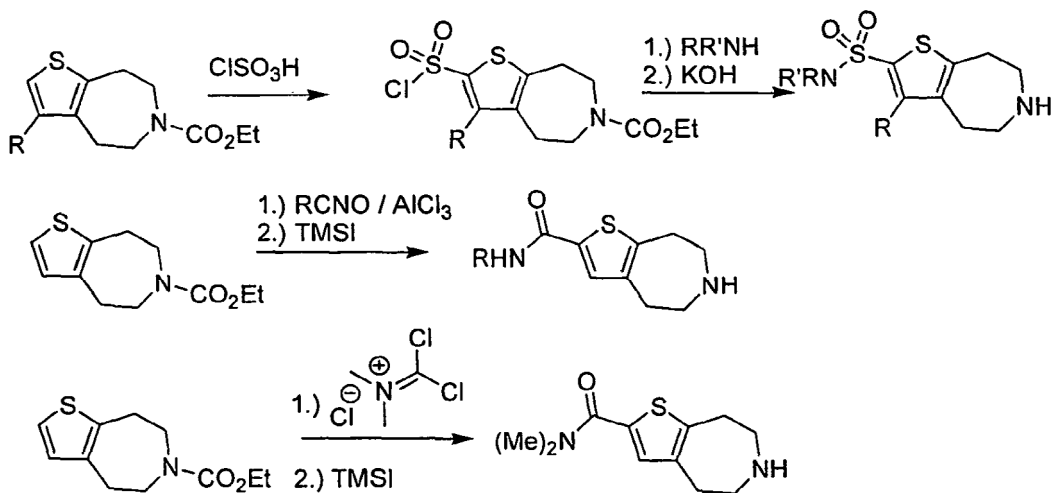


5

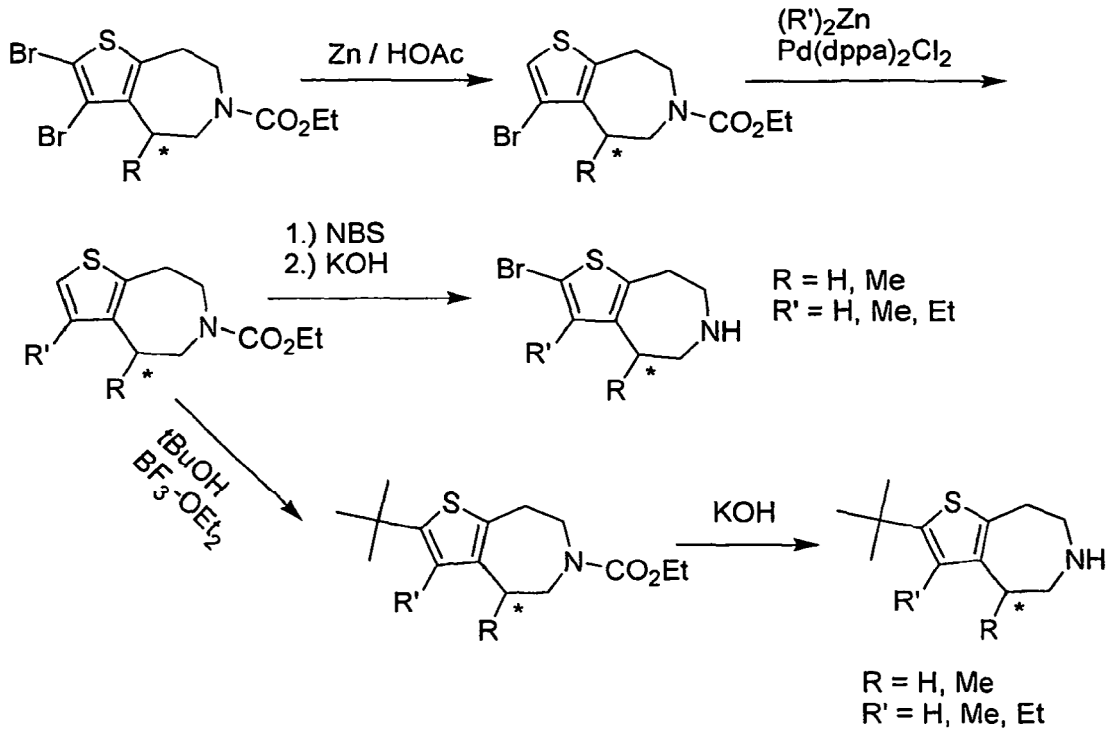
Esquema 7. Síntesis de 8-metil-tienilazepinas halogenadas y compuestos relacionados

* indica que se aisló el material enantiómeramente puro

10

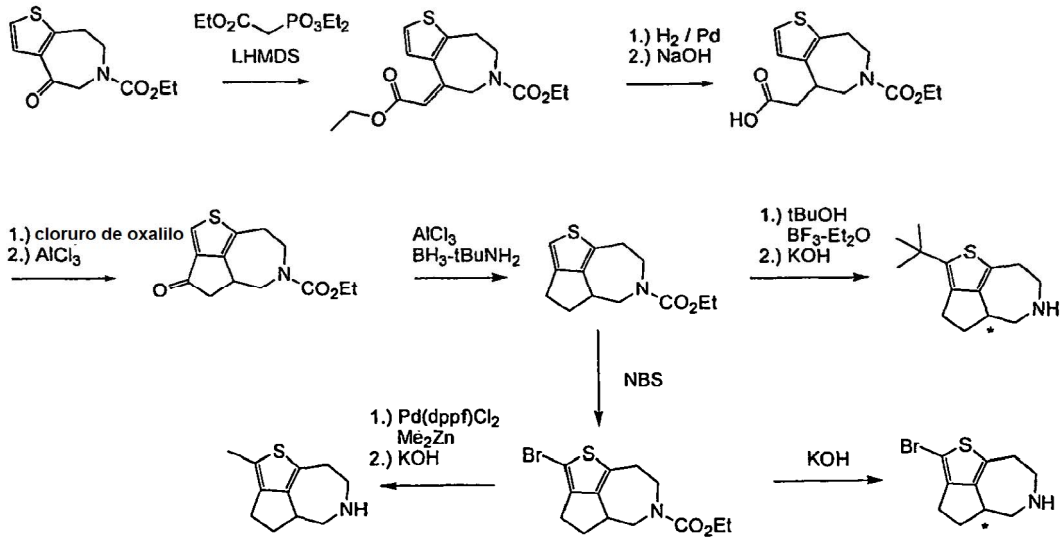


Esquema 8. Síntesis de 2-sulfonamido- y 2-amido-tienilazepinas



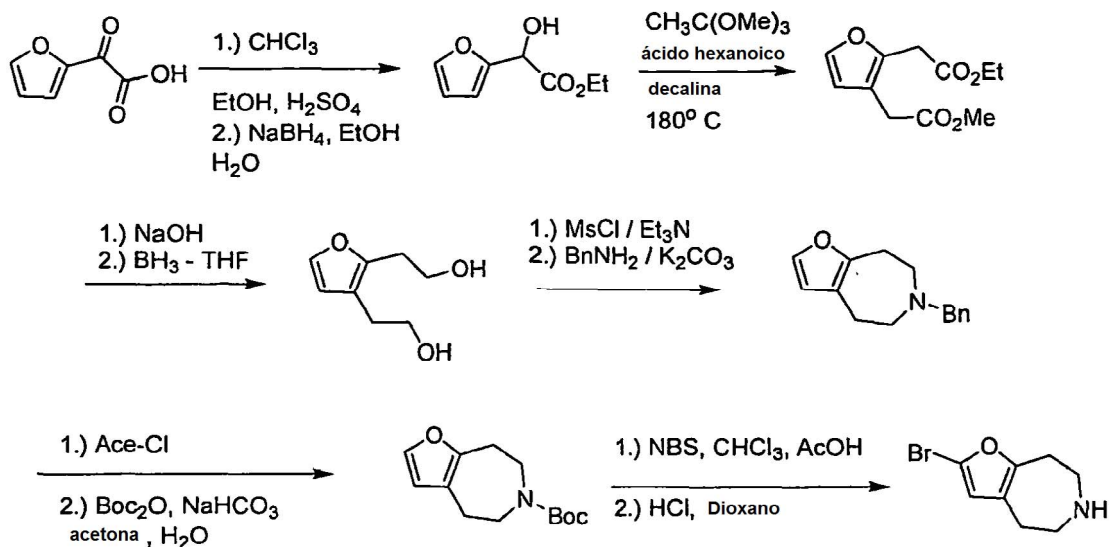
5 Ejemplo 9: síntesis de 3-alkil-tienilazepinas y análogos relacionados

* indica que se aisló el material enantiómeramente puro



Esquema 10: síntesis de derivados de tiofeno-azepinas tricíclicas

* indica que se aisló el material enantiómeramente puro



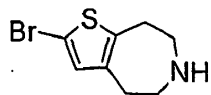
5

Esquema 11: síntesis de furanilazepinas

Ejemplo 1

10

2-Bromo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina (Esquema 1a)



15 a) Éster etílico de ácido [Etoxicarbonil-(2-tiofen-2-il-etil)-amino]-acético

Se agitó 2-tiofen-2-il-etilamina (21 g, 165 mmol) en 1 litro de DCM. Se añadió glioxilato de etilo (165 mmol, 50% en tolueno) seguido de 50 µl de HOAc. La reacción se agitó durante 10 minutos después de lo cual se añadió lentamente NaBH(OAc)₃ (214 mmol, 45 g). Después de 15 minutos se añadió OAc (214 mmol) y la reacción se agitó durante 20 minutos. La reacción se concentró y el material en bruto se disolvió en 500 ml de cada uno de THF y agua. Se añadió NaHCO₃ (42 g, 500 mmol) seguido de cloroformiato de etilo (21 ml, 214 mmol). Se añadió lentamente NaHCO₃ saturado a la reacción hasta que el desprendimiento gaseoso era mínimo. Después de agitar durante una noche, la reacción se diluyó con EtOAc (400 ml). El producto se extrajo 2x en EtOAc, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para proporcionar el producto del subtítulo en forma de unaceite oscuro que se usó sin purificación adicional.

b) Ácido [etoxicarbonil-(2-tiofen-2-il-etil)-amino]-acético

El material en bruto de la etapa a) (~ 165 mmol) se disolvió en EtOH (700 ml) y se trató con 600 ml de NaOH 1 M. Después de agitar durante una noche, la reacción se acidificó con HCl concentrado a pH ~ 1. La reacción en bruto se diluyó con EtOAc (400 ml) y se lavó con agua. El agua se extrajo nuevamente con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2x) y se secaron sobre MgSO₄. Una concentración y evaporación en tolueno (2x) proporcionó el producto del subtítulo en forma de un sólido que se usó sin purificación adicional.

35 c) Éster etílico de ácido 4-oxo-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-carboxílico

El producto de la etapa b) (~ 165 mmol) se disolvió en 1n de DCM. Se añadió DMF (100 µl) seguido lentamente de cloruro de oxalilo (21,7 ml, 247 mmol). Después de 1 hora la reacción se concentró hasta sequedad y el material en bruto se volvió a disolver en DCE (1 l). Se añadió cuidadosamente AlCl₃ (55 g, 410 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente ½ hora. La reacción en bruto se inactivó en hielo, se diluyó con EtOH (300 ml), se lavó con agua (3x) y se secó sobre MgSO₄. El producto del título se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (30% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 10,5 g del compuesto del subtítulo en forma de un sólido blanco apagado. MS:

40

ESI (positivo): 240 (M+H).

d) Éster etílico de ácido 4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-carboxílico

5 Se añadió AlCl_3 (3,95 g, 29,7 mmol) a 50 ml de DCM a 0°C. SE añadió complejo de borano-t-butilamina (5,2 g, 59,5 mmol) seguido del producto de la etapa c) (2,37 g, 9,9 mmol) disuelto en DCM (50 ml). La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, después de lo cual se añadieron otros 3,95 g (29,7 mmol) de AlCl_3 . Después de agitar 10 minutos, la reacción se inactivó cuidadosamente con HCl 0,1 M (~ 50 ml). Después de concentrar el disolvente orgánico, la mezcla de reacción en bruto se dividió en partes entre HCl 1 M y EtOAc (70 ml de cada uno).
10 La capa acuosa se volvió a extraer con 1 x EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. El producto del subtítulo (1,45 g) se obtuvo después de una purificación mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de EtOAc/hexanos). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6,96 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 6,76 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 4,18 (q, $J = 7$ Hz, 2 H), 3,52-3,78 (m, 4 H), 2,78- 3,08 (m, 4 H), 1,28 (t, $J = 7$ Hz, 3 H). MS: ESI (positivo): 226 (M+H).

15

e) 5,6,7,8-Tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina:

El producto de la etapa d) (200 mg, 0,89 mmol) se disolvió en 15 ml de HCCl_3 y se trató con TMCl (4,5 mmol, 600 μl). Después de calentar a 70°C durante una noche, la reacción se inactivó cuidadosamente con MeOH (10 ml) y NaOH 1M (20 ml). El compuesto del subtítulo se extrajo en DCM (3x 20 ml). Los extractos se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron para proporcionar 178 mg del compuesto del subtítulo. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO) δ 7,20 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 6,85 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 3,42-3,61 (m, 4 H), 2,71-3,03 (m, 4 H). MS: ESI (positivo): 154 (M+H).

20

f) Éster terc-butílico de ácido 4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-carboxílico

25

El producto de la etapa e) 296 mg, 1,93 mmol) disuelto en una mezcla 50:50 de acetona/agua (8 ml) se trató con NaHCO_3 (340,5 mg, 4,03 mmol) a 0°C y se agitó durante 30 minutos. A la solución resultante se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (463 mg, 2,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con saluera (75 ml), se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío para proporcionar el producto en bruto en forma de un aceite. Una purificación mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de EtOAc/hexano) proporcionó el compuesto del subtítulo en forma de un aceite claro; rendimiento (93%). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6,96 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 6,76 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 3,44-3,68 (m, 4 H), 2,76-3,06 (m, 4 H), 1,50 (s, 9 H). MS: ESI (positivo): 254 (M+H).

30

35

g) Éster terc-butílico de ácido 2-bromo-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-carboxílico

El producto de la etapa f) (10 mg, 0,039 mmol) disuelto en una mezcla 50:50 de cloroformo/ácido acético (1 ml) se trató con N-bromosuccinimida (7 mg, 0,041 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua (5 ml) y se extrajo con CHCl_3 (3x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron solución de KOH al 10% (5 ml), salmuera (5 ml), se secaron (MgSO_4) y se concentraron para proporcionar el producto en bruto en forma de un aceite. Una purificación mediante HPLC proporcionó el compuesto del subtítulo en forma de un aceite. ESI (positivo): 332, 334 (M+H).

40

h) 2-Bromo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina:

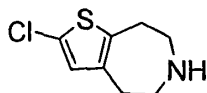
El producto de la etapa g) (0,39 mmol) disuelto en éter (1 ml) se trató con HCl 4 M/dioxano (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. El precipitado resultante se filtró y se lavó con dietil-éter anhidro para proporcionar el compuesto del título en forma de su sal de HCl. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO) δ 9,40 (s, 2 H), 7,05 (s, 1 H), 3,14-3,33 (m, 4 H), 2,94-3,23 (m, 2 H), 2,76-3,06 (m, 2 H). MS: ESI (positivo): 232, 234 (M+H).

50

Ejemplo 2

2-Cloro-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina (Esquema 1a)

55



a) Éster terc-butílico de ácido 2-cloro-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-carboxílico

60 El producto del ejemplo 1, etapa f) (10 mg, 0,039 mmol, ejemplo 1) en CHCl_3 (1 ml) y HOAc (1 ml) se trató con N-clorosuccinimida (6 mg, 0,041 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua (5 ml) y se extrajo con CHCl_3 (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de KOH al 10% (5 ml), salmuera (5 ml) se secaron (MgSO_4) y se concentraron para

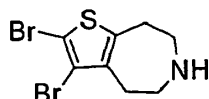
proporcionar el producto en bruto en forma de un aceite. Una purificación mediante HPLC proporcionó el compuesto del subtítulo en forma de un aceite claro. MS: ESI (positivo): 288 (M+H).

b) 2-Cloro-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina:

5 El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1, etapa h) usando el producto de la etapa a). ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 6,72 (s, 2 H), 2,78-2,85 (m, 2 H), 2,72-2,79 (m, 4 H), 2,51-2,70 (m, 2 H). MS: ESI (positivo): 188 (M+H).

10 Ejemplo 3

2,3-Dibromo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina (Esquema 1b)



15 a) Éster etílico de ácido 2,3-dibromo-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-carboxílico

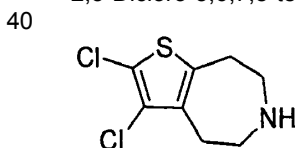
El producto del ejemplo 1, etapa d) (95 mg, 0,42 mmol) se disolvió en CHCl_3 (1 ml) y HOAc (1 ml) y se trató con NMBS (66,7 mg, 0,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. A esta
20 mezcla se añadió acetato de sodio (138 mg, 1,68 mmol) y NMS adicional (133,4 mg, 0,84 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C hasta que la reacción se completó según se determinó mediante LC/MS. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con bicarbonato de sodio saturado (2 ml) y se extrajo con CHCl_3 (3 x 2 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío para proporcionar el producto en forma de un aceite en bruto. Una purificación mediante
25 cromatografía rápida (gradiente de EtOAc/hexano) proporcionó el compuesto del subtítulo en forma de un aceite. MS: ESI (positivo): 384 (M+H).

b) 2,3-Dibromo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina:

30 El producto de la etapa b) (0,42 mmol) se disolvió en DCM (2 ml) y se trató con yodotrimetilsilano (0,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se vertió en bicarbonato de sodio saturado (10 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío para proporcionar un aceite. Una purificación mediante HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 2,94-3,05 (m, 4 H), 2,85-2,92 (m,
35 4 H), 1,92 (s, 1 H). MS: ESI (positivo): 312 (M+H).

Ejemplo 4

2,3-Dicloro-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina (Esquema 4)



a) Éster etílico de ácido (4,5-Dicloro-tiofen-2-il)-oxo-acético

45 a $5-10^\circ\text{C}$, se añadió éster etílico de ácido cloro-oxo-acético (5,43 ml, 48,7 mmol) a 2,3-diclorotiofeno (5 g, 32,6 mmol). Una solución de AlCl_3 (6,49 g, 48,7 mmol) disuelto en nitrometano (13 ml) se añadió gota a gota de forma que la temperatura de reacción interna no se elevó por encima de 10°C . Después de 1 hora, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 100 ml). La capa orgánica se lavó NaHCO_3 al 10% (2 x 50 ml), agua (1 x 50 ml) y salmuera (1 x 50 ml). Un secado (Na_2SO_4) y concentración proporcionó un sólido color naranja claro que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de EtOAc/hexano) proporcionando
50 6,8 g (82%) del compuesto del subtítulo.

b) Éster etílico de ácido (4,5-Dicloro-tiofen-2-il)-hidroxi-acético

55 Una solución del producto de la etapa a) (23,0 g, 90,9 mmol) en THF (500 ml) se trató con $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (23,1 g, 109 mmol) y AcOH (250 μl) a 60°C durante 1 hora. La reacción se inactivó con AcOH (8 ml) y se concentró a ~ 250 ml. Los contenidos se diluyeron con H_2O (400 ml) y se extrajeron con CH_2Cl_2 (1 x 400 ml, 1 x 100 ml). La capa orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró proporcionando 23 g del compuesto del subtítulo. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6,91 (s, 1 H); 5,25 (dd, $J_1 = 6$ Hz, $J_2 = 1$ Hz, 1 H); 4,22-4,40 (m, 2 H); 3,52-3,60 (br m, 1 H); 1,33 (t, $J = 7$ Hz,
60 3 H).

c) Éster etílico de ácido (4,5-dicloro-3-metoxicarbonilmetil-tiofen-2-il)-acético

Una solución del producto de la etapa b) (12,2 g, 48,0 mmol) en decalina (145 ml) se trató con ortoacetato de trimetilo (24,5 ml, 192 mmol) y ácido hexanoico (0,61 ml). El matraz se equipó con una columna Vigreux y se calentó a 180°C. Se añadió periódicamente ácido hexanoico adicional (3 ml) durante 6 horas y la reacción se calentó durante una noche. La reacción se concentró sobre el evaporador rotatorio y el residuo se extrajo con MeOH (100 ml x 2). Los extractos de MeOH se concentraron y se purificaron mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de EtOAc/hexano) proporcionando 4,36 g (29%) del compuesto del subtítulo. MS: ESI (positivo): 311, 313 (M+H).

d) Ácido (3-carboximetil-4,5-dicloro-tiofen-2-il)-acético

Una solución del producto de la etapa c) (1,14 g, 3,66 mmol) en MeOH (7 ml) a 0°C se trató gota a gota con NaOH 2 M (3,8 ml). La reacción se calentó a 22°C y se agitó durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en NaOH 2 M (50 ml) y se extrajo con éter (2 x 50 ml). La capa básica se enfrió a 0°C y se acidificó a pH 1 con HCl 6 M. La capa ácida se volvió a extraer con EtOAc (4 x 100 ml) y la capa orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó. El sólido en bruto se trituró con hexanos y se filtró proporcionando 2,75 g (73%) del compuesto del subtítulo.

MS: ESI (negativo): 267, 269 (M-H).

e) 2-[4,5-Dicloro-3-(2-hidroxi-etil)-tiofen-2-il]-etanol:

Una solución del producto de la etapa d) (2,5 g, 9,33 mmol) en THF (85 ml) se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota una solución 1 M de BH₃-THF (46,6 ml, 46,6 mmol) durante 10 minutos y se agitó durante 20 minutos adicionales después de que se completó la adición. La reacción se calentó a 22°C y se agitó durante 2 horas. La reacción se vertió en NaHCO₃ saturado enfriado con hielo (150 ml) y se extrajo con EtOAc. El producto en bruto se hizo pasar a través de un cartucho de gel de sílice lavando con EtOAc. Una concentración del eluyente proporcionó 1,99 g (88%) del compuesto del subtítulo.

f) Éster 2-[4,5-dicloro-2-(2-metanesulfonilo-etil)-tiofen-3-il]-etílico de ácido metanosulfónico

Una solución del producto de la etapa e) (1,99 g, 8,25 mmol) en CH₂Cl₂ (41 ml) se enfrió a 0°C y se trató con trietilamina (3,4 ml, 24,7 mmol) seguido de la adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (1,4 ml, 18,1 mmol) durante 10 minutos. Después de 45 minutos, la reacción en bruto se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml) y se lavó con agua con hielo (25 ml), ácido cítrico al 10% (2 x 25 ml), NaHCO₃ saturado (2 x 25 ml) y salmuera (1 x 25 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se concentró hasta 20 ml y se diluyó con dioxano anhidro (76 ml). Esta mezcla se concentró para separar el CH₂Cl₂ restante y la solución de dioxano resultante se llevó hacia la siguiente reacción.

g) 6-Bencil-2,3-dicloro-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina:

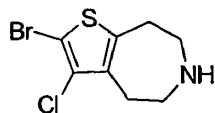
La solución de bismesilato-dioxano generada en la etapa f) se transfirió a un matraz de reacción de 3 bocas equipado con un embudo de goteo y condensador. Se añadió carbonato de potasio anhidro (4,93 g, 35,7 mmol) y el contenido se calentó a reflujo. Seguidamente, se añadió gota a gota una solución de bencilamina (2,71 g, 25,3 mmol) en dioxano anhidro (27 ml) durante 45 minutos y se continuó el calentamiento durante 16 horas. Las sales en bruto se separaron por filtración y el disolvente se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de EtOAc/hexano) proporcionando 1,43 g (62%) del compuesto del subtítulo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,20-7,40 (m, 5 H); 3,73 (s, 2 H); 2,68-2,89 (m, 8 H); MS: ESI (positivo): 312, 314 (M+H).

h) Hidrocloruro de 2,3-dicloro-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina

Una solución del producto de la etapa g) (727 mg, 2,33 mmol) en dicloroetano anhidro (11,6 ml) se enfrió a 10°C, se trató con cloroformiato de 1-cloroetilo (1,27 ml, 11,65 mmol) y la reacción se calentó a 22°C durante 1 hora. La reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (25 ml). El NaHCO₃ saturado se volvió a extraer con CH₂Cl₂ y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron proporcionando un residuo aceitoso, que se recogió en MeOH anhidro (75 ml) y se llevó a reflujo durante 1 hora. El MeOH se evaporó y el residuo en bruto se trituró con éter y se filtró proporcionando 323 mg (54%) del compuesto del subtítulo. ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9,60 (br s, 2 H); 3,14-3,28 (m, 6 H); 2,97-3,50 (m, 2 H); MS: ESI (positivo): 222, 224 (M+H).

Ejemplo 5

2-Bromo-3-Cloro-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina (Esquema 1b)



a) Éster terc-butílico de ácido 2-bromo-3-Cloro-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

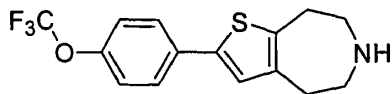
10 El producto del ejemplo 1, etapa f) (54 mg, 0,21 mmol) se disolvió en CHCl_3 (1 ml) y HOAc (1 ml) y se trató con hidroquinona (2 mg, 0,02 mmol) y N-bromosuccinimida (38 mg, 0,21 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 minutos, se añadió N-clorosuccinimida (28 mg, 0,21 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se vertió en bicarbonato de sodio saturado (10 ml) y se extrajo con cloroformo (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron

15 b) Hidrocloruro de 2-bromo-3-Cloro-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina

20 El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1 etapa h) usando el producto de la etapa a). ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9,12 (bs, 2H); 3,22-3,31 (m, 4H); 3,13-3,20 (m, 2H); 2,98-3,05 (m, 2H). MS: ESI (positivo): 266,268 (M+H).

Ejemplo 6

25 2-(4-Trifluorometoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina (Esquema 2)



a) Éster terc-butílico de ácido 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

30 El producto del ejemplo 1, etapa g) (20 mg, 0,06 mmol) se disolvió en DME (5 ml) y se trató con acetato de paladio (1 mg, 0,004 mmol), trifetilfosfina (4,7 mg, 0,018 mmol) y carbonato de sodio 1 M (Na_2CO_3 , 0,45 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y seguidamente se trató con ácido 4-trifluorometoxi-fenilborónico (28,4 mg, 0,138 mmol). Después de calentar durante 5 horas a 85°C , se añadió ácido 4-trifluorometoxi-fenilborónico adicional (6,2 mg, 0,03 mmol) y se continuó agitando durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a

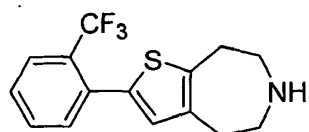
35 temperatura ambiente, se hizo pasar a través de un cartucho de celite seco y se filtró a través de un cartucho de sílice eluyendo con DCM (5 ml) y EtOAc (5 ml). El filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del subtítulo en forma de un aceite en bruto, que se usó sin purificación adicional.

40 b) 2-(4-Trifluorometoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina:

45 El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1 etapa h), usando el producto de la etapa a). La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 7,76 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7,4,8 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7,36 (s, 1 H), 2,77-3,06 (m, 8 H), 2,0 (s, 1 H). MS: ESI (positivo): 314 (M+H).

Ejemplo 7

2-(2-Trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina (Esquema 2)



a) Éster terc-butílico de ácido 2-(2-Trifluorometil-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

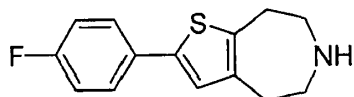
55 El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 6 etapa a), usando ácido 2-trifluorometil-fenilborónico.

b) 2-(2-Trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina:

5 El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1 etapa h), usando el producto de la etapa a). La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título. MS: ESI (positivo): 298 (M+H).

Ejemplo 8

10 2-(4-Fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina (Esquema 2)



15 a) Éster terc-butílico de ácido 2-(4-Fluoro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

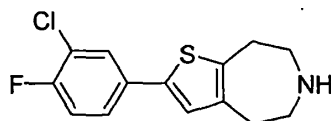
El compuesto del subtítulo se preparó mediante el ejemplo 6 etapa a), usando ácido 4-fluorofenil-borónico.

b) 2-(4-Fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina:

20 El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1 etapa h), usando el producto de la etapa a). La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título. MS: ESI (positivo): 248 (M+H).

Ejemplo 9

25 2-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina (Esquema 2)



30 a) Éster terc-butílico de ácido -(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 6 etapa a), usando ácido 3-cloro-4-fluorofenil-borónico.

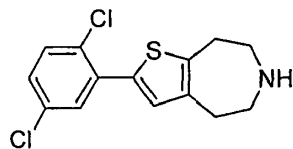
35 b) 2-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina:

El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1 etapa h), usando el producto de la etapa a). La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título. MS: ESI (positivo): 282 (M+H).

40

Ejemplo 10

2-(2,5-Dicloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina (Esquema 2)



45

a) Éster terc-butílico de ácido 2-(2,5-dicloro-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 6 etapa a), usando 2,4-diclorofenil-borónico.

50

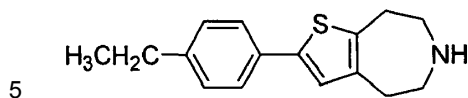
b) 2-(2,5-Dicloro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina:

El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1 etapa h), usando el producto de la etapa a). La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título. MS: ESI (positivo): 298 (M+H).

55

Ejemplo 11

2-(4-Etil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina (Esquema 2)



a) Éster terc-butílico de ácido 2-(4-Etil-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 6 etapa a), usando ácido 4-etilfenil-borónico.

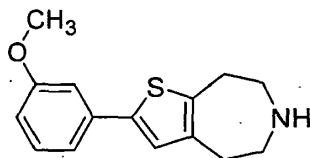
b) 2-(4-Etil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina:

El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1 etapa h), usando el producto de la etapa a) con la excepción de que la mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título. MS: ESI (positivo): 258 (M+H).

Ejemplo 12

2-(3-Metoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina (Esquema 2)

20



a) Éster terc-butílico de ácido 2-(3-Metoxi-fenil)-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

25 El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 6 etapa a), usando ácido 3-metoxifenil-borónico.

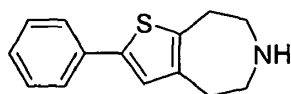
b) 2-(3-Metoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina:

30 El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1 etapa h), usando el producto de la etapa a) con la excepción de que la mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título. MS: ESI (positivo): 260 (M+H).

Ejemplo 13

35

2-Fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina (Esquema 2)



40 a) Éster terc-butílico de ácido 2-Fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 6 etapa a), usando ácido fenil-borónico

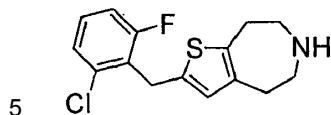
b) 2-Fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina:

45

El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1 etapa h), usando el producto de la etapa a) con la excepción de que la mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título. MS: ESI (positivo): 230 (M+H).

Ejemplo 14

2-(2-Cloro-6-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina (Esquema 3)



a) Éster etílico de ácido 2-Bromo-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

10 El producto del Ejemplo 1, etapa d) (300 mg, 1,33 mmol) se disolvió en cloroformo (3 ml) y ácido acético (3 ml) y se trató con N-bromosuccinimida (248 mg, 1,40 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente mediante dilución con bicarbonato de sodio saturado (20 ml) y se extrajo con cloroformo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron a vacío para proporcionar un aceite en bruto. Una purificación mediante TLC preparativa (hexano/acetato de etilo) proporcionó el compuesto del subtítulo en forma de un aceite. MS: ESI (negativo): 302 (M-H).

b) Éster etílico de ácido 2-(2-Cloro-6-fluoro-bencil)-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

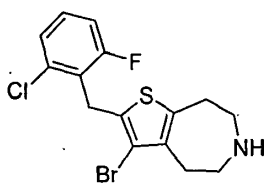
20 El producto de la etapa a) (144 mg, 0,48 mmol) en 2 ml de dietil-éter seco se trató con NiCl₂ (dpp) (3-5% en moles) seguido de la adición gota a gota de bromuro de 2-cloro-6-fluorobencil-magnesio (solución 0,25 M, 1,2 mmol, 4,8 ml) durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con HCl 1M 810 ml) y se extrajo con dietil-éter (3 x 10 ml). Los extractos de éster combinados se lavaron con agua (30 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para proporcionar un aceite en bruto. Una purificación mediante HPLC proporcionó el compuesto del subtítulo. MS calculado para C₁₈H₁₉ClFNO₂S+H 369, observado 369.

c) 2-(2-Cloro-6-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina:

30 El compuesto del título se preparó mediante el método del Ejemplo 3 etapa b), usando el producto de la etapa b). ¹H RMN (300 MHz, C₆D₆) δ 6,94 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6,52-6,70 (m, 2 H), 6,49 (s, 1 H), 4,17 (s, 2 H), 2,47-2,78 (m, 8 H), 2,03 (s, 1 H). MS: ESI (positivo): 296 (M+H).

Ejemplo 15

35 3-Bromo-2-(2-Cloro-6-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina (Esquema 3)



a) Éster etílico de ácido 3-Bromo-2-(2-Cloro-6-fluoro-bencil)-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

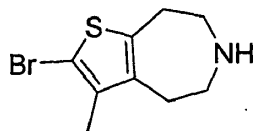
40 El producto del ejemplo 14 etapa b) (49 mg, 0,13 mmol) se disolvió en una mezcla 1:1 de CHCl₃/HOAc (1 ml) y se trató con acetato de sodio (43 mg, 0,52 mmol) y N-bromo succinimida (27 mg, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con cloroformo (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con KOH al 10%, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron a vacío para proporcionar el compuesto del subtítulo en forma de un aceite, que se usó sin purificación adicional.

b) -Bromo-2-(2-Cloro-6-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina:

50 El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 3 etapa b), usando el producto de la etapa a). ¹H RMN (300 MHz, C₆D₆) δ 6,33-6,78 (m, 3 H), 4,09 (s, 2 H), 2,18-3,20 (m, 8 H), 1,62 (s, 1 H). MS calculado para C₁₅H₁₄BrClFNS+H 374, observado 374.

Ejemplo 16

2-Bromo-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina (Esquema 4)



a) Éster etílico de ácido (5-Bromo-4-metil-tiofen-2-il)-hidroxi-acético

Se agitó 2-bromo-3-metil-tiofeno (13,2 ml, 1130 mmol) en 1 litro de DCM a 0°C. Se añadió cloro-oxalato de etilo (13,9 ml, 124 mmol) seguido de AlCl_3 (16,5 g, 124 mmol). Después de agitar durante 10 minutos, la reacción se vertió cuidadosamente sobre hielo (~ 500 ml) y EtOH (~ 300 ml). Tras calentar a temperatura ambiente, el producto se extrajo en DCM (2 x) y se secó sobre MgSO_4 . Una concentración proporcionó 37,5 g de un sólido color naranja que se disolvió en THF (1 litro) y se trató con $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (36 g, 170 mmol). Después de calentar a 60°C durante 1 hora, la reacción se enfrió y se inactivó con OHAc (13,6 ml, 226 mmol). La reacción se concentró y el residuo se dividió en partes entre DCM/EtOH (5:1) y agua. La capa acuosa se extrajo 1 x con DCM y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron para proporcionar el compuesto del subtítulo (35 g) que se usó sin purificación adicional.

b) Éster etílico de ácido (5-Bromo-3-etoxicarbonilmetil-4-metil-tiofen-2-il)-acético

El producto de la etapa a) (~ 113 mmol) se trató con 300 ml de decalina, 103 ml de ortoacetato de trietilo (565 mmol) y ácido hexanoico (6,2 ml, 50 mmol). La reacción se calentó a 180°C durante 10 minutos, después de lo cual se añadieron otros 50 mmol de ácido hexanoico. Después de calentar 10 minutos, se añadió ácido hexanoico adicional (50 mmol) y la reacción se calentó nuevamente durante 10 minutos. La reacción se enfrió y se concentró bajo vacío con calor para proporcionar el compuesto del subtítulo en forma de un aceite que se usó sin purificación adicional.

c) 2-[5-Bromo-3-(2-hidroxi-etil)-4-metil-tiofen-2-il]-etanol:

El producto de la etapa b) (~ 113 mmol) se disolvió en EtOH (1 litro) y se enfrió a 0°C, seguidamente se trató con 170 ml de NaOH 2 M. Después de agitar durante 24 horas, el precipitado resultante se filtró y se lavó con etanol para proporcionar 15 g de la sal de disodio. Una parte de este material (3 g, 8,9 mmol) se disolvió en 90 ml de THF y se trató con HCl 4M en dioxano (4 ml, 16 mmol). Después de agitar vigorosamente durante 1/2 hora, se añadió $\text{BH}_3\text{-THF}$ (44,4 ml de 1 M) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se inactivó cuidadosamente con NaHCO_3 saturado y se concentró. El residuo en bruto se dividió en partes entre EtOAc y agua (150 ml de cada uno). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró para proporcionar 1,94 g del compuesto del subtítulo.

d) 6-Bencil-2-bromo-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina:

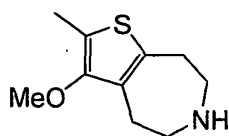
El producto de la etapa c) (1,94 g, 7,3 mmol) se disolvió en 75 ml de DCM, se enfrió a 0°C y se trató con Et_3N (29,3 mmol, 4,1 ml) seguido de MgCl_2 (22 mmol, 1,71 ml). Después de 1 hora, se añadieron Et_3M y MsCl adicionales (2 eq y 1,5 eq, respectivamente) y la reacción se agitó una hora adicional. La reacción en bruto se vertió sobre ácido cítrico al 5%, se extrajo en DCM y se lavó con NaHCO_3 saturado. Después de secar la solución orgánica sobre MgSO_4 y concentrar, el producto en bruto se disolvió en dioxano (200 ml) y se trató con K_2CO_3 (36,6 mmol, 5,0 g). Después de calentar a reflujo, se añadió BnNH_2 (22 mmol, 2,4 ml) y la reacción se llevó a reflujo durante una noche. La reacción se enfrió, se filtró y se concentró. El compuesto del subtítulo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc al 10% en hexanos) para proporcionar 419 mg del compuesto del subtítulo.

e) 2-Bromo-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina:

El producto de la etapa d) (80 mg, 0,24 mmol) se disolvió en 2 ml de DCE. Se añadió cloroformiato de 2-cloroetilo (103 μl , 0,95 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La reacción se inactivó con 3 ml de MeOH y la mezcla en bruto se calentó brevemente a reflujo y seguidamente se concentró hasta sequedad. El residuo en bruto se disolvió en 1/2 ml de MeOH y se trituró con éter para proporcionar 47 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (CDCl_3) δ 3,36-3,30 (m, 4H), 3,12 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 2,11 (s, 3H); MS: ESI (positivo): 246,248 (M+H).

Ejemplo 17

3-Metoxi-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina (Esquema 5)



a) Éster dietílico de ácido 5-Oxo-azepane-1,4-dicarboxílico

5 Se disolvió éster etílico de ácido 4-oxo-piperidino-1-carboxílico (20 g, 117 mmol) en 120 ml de Et₂O y se enfrió a -30°C. Se añadieron simultáneamente BF₃-OEt₂ (14,8 ml) y diazoacetato de etilo (16 ml, 152 mmol) (cada uno en 15 ml de Et₂O) en el transcurso de 30 minutos, teniendo una temperatura interna de aproximadamente -20°C. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas, después de lo cual la reacción se inactivó cuidadosamente con K₂CO₃ al 30% (60 ml). La capa orgánica se secó sobre K₂CO₃ y se concentró para
10 proporcionar 30,4 g del compuesto del subtítulo.

b) Éster dietílico de ácido 3-Hidroxi-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-2,6-dicarboxílico

15 El producto de la etapa a) (20 g, 77,8 mmol) se disolvió en 300 ml de EtOH. La solución se enfrió a 0°C y se hizo burbujear HCl gaseoso en la reacción durante 10 minutos. Se añadió tioglicolato de etilo (7,8 ml, 77,8 mmol) y se hizo burbujear nuevamente HCl gaseoso en la solución durante 3 minutos. Después de agitar durante 4 días a temperatura ambiente, la reacción se concentró, se neutralizó con NaHCO₃ saturado y se extrajo en éter (200 ml). Después de secar los extractos sobre MgSO₄ y concentrar, el residuo se disolvió en EtOH (100 ml) y se trató con NaOEt (100 ml de NaOEt al 21% en EtOH). Después de agitar durante una noche, la reacción se diluyó con 500 ml
20 de agua y se lavó con 300 ml de DCM. El DCM se extrajo con 150 ml de agua y se extrajo repetidamente con KOH al 5% (~ 10x 75 ml). Los extractos acuosos combinados se acidificaron con HCl concentrado y se extrajeron en DCM (4 x 200 ml). Los extractos de DCM se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para proporcionar 7,5 g del compuesto del subtítulo en forma de un aceite.

25 c) Éster dietílico de ácido 3-Metoxi-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-2,6-dicarboxílico

30 El producto de la etapa b) (2,3 g, 7,3 mmol) se disolvió en 60 ml de MeOH: THF 1:1. Se añadió diisopropiletilamina (1,9 ml, 10,9 mmol) seguido de TMSCHM₂ (10,9 ml de 2 M). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y seguidamente se inactivó cuidadosamente con 0,4 ml de HOAc. Después de agitar 1/2 hora, la reacción se dividió en partes entre DCM y HCl 1M (100 ml de cada uno). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró para proporcionar 2,75 g del compuesto del subtítulo.

d) Éster etílico de ácido 2-Hidroximetil-3-metoxi-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

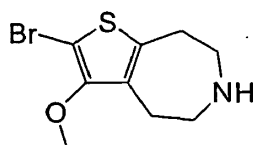
35 El producto de la etapa c) (2,5 g, 7,8 mmol) se disolvió en 125 ml de THF seco y se trató con LiCl (0,65 g, 15,3 mmol) seguido de LiBH₄ (15,3 ml de 2M). Después de agitar durante 1 hora, la reacción se inactivó cuidadosamente con EtOH y HOAc hasta que no se observó ningún desprendimiento gaseoso. La mezcla de reacción en bruto se dividió en partes entre agua y DCM. El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄ y se concentró para proporcionar 2,3 g de un aceite claro que se purificó mediante cromatografía de sílice (30% EtOAc/Hex) para proporcionar 1,03 g del
40 compuesto del subtítulo.

c) 3-Metoxi-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina:

45 El producto de la etapa d) (70 mg, 0,25 mmol) se disolvió en 10 ml de EtOAc y se trató con 35 mg de 10% de Pd/C (húmedo, Degussa type E101) y se agitó rápidamente bajo una atmósfera de H₂ durante 3 horas. La reacción se filtró y se concentró. El residuo en bruto se disolvió en 1 ml de EtOH y se trató con 1 ml de KOH acuoso al 40%. Después de calentar a 80°C durante una noche, la reacción se diluyó con agua y el producto se extrajo 2 x en DCM. El compuesto del título se obtuvo tras una purificación mediante HPLC-MS preparativa. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3,69 (s, 3H), 3,21-3,14 (m, 4H), 3,00 (t; J = 5,2 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H); MS:
50 ESI (positivo): 198 (M+H).

Ejemplo 18

55 2-Bromo-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina (Esquema 5)



a) Éster 6-etílico de ácido 3-Metoxi-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-2,6-dicarboxílico

5 El producto del ejemplo 17, etapa c) (1,0 g, 3,19 mmol) se agitó en etanol (20 ml) con NaOH 1 M (6,38 ml, 6,38 mmol) a 80°C durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó con una solución de HCl al 10% y se extrajo con EtOH al 5% en DCM (x 2). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con agua. La capa orgánica se secó sobre LaSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 912 mg del compuesto del subtítulo que se usó sin purificación adicional. MS: ESI (positivo): 300 (M+H).

b) Éster etílico de ácido 2-terc-Butoxicarbonilamino-3-metoxi-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

10 Una solución del producto de la etapa a) (790 mg, 3,01 mmol) se agitó con difenilfosforil-azida (647 µl, 3,01 mmol) y trietilamina (418 µl, 3,01 mmol) en terc-butanol (20 ml) a 80°C durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄ y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de EtOAc/hexano) para proporcionar 852 mg del compuesto del subtítulo. MS: ESI (positivo): 370 (M+H).

15 c) Éster etílico de ácido 3-Metoxi-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

20 El producto de la etapa b) (256 mg, 0,69 mmol) se agitó en TFA (2 ml) durante 30 minutos. La reacción se concentró y se disolvió en EtOH (5 ml). Se añadieron nitrito de isoamilo (140 µl, 1,04 mmol) y se Cu(OAc)₂ (188 mg, 1,04 mmol) a la solución y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se filtró a través de un cartucho de sílice y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de EtOAc/hexano) para proporcionar 17 mg del compuesto del subtítulo. MS: ESI (positivo): 271 (M+H).

25 d) Éster etílico de ácido 2-Bromo-3-metoxi-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

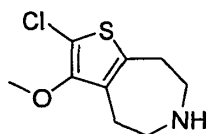
El producto de la etapa c) (17 mg, 0,067 mmol) se disolvió en 1 ml de ácido acético: CHCl₃ y se trató con N-bromosuccinimida (12 mg, 0,068 mmol). Después de 30 minutos, la solución de la reacción se añadió gota a gota a una solución de bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se concentraron para proporcionar el compuesto del subtítulo, que se usó sin purificación adicional.

30 e) 2-Bromo-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina:

Una solución de KOH al 40% en agua (1 ml) se añadió al producto de la etapa d) (~ 0,067 mmol) en 1 ml de etanol. Después de calentar a 80°C durante una noche, a mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se dividió en partes entre agua y DCM. El extracto orgánico se concentró y se purificó mediante LCMS preparativa para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 3,83 (s, 3H), 3,22-3,28 (m, 4H), 3,05 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 2,93 (t, J = 5,1 Hz, 2H); MS: ESI (positivo): 262 (M+H).

Ejemplo 19

40 2-Cloro-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina (Esquema 5)



45 a) Éster etílico de ácido 2-Cloro-3-metoxi-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

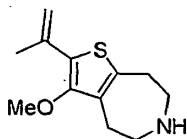
El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 18, etapa d) usando el producto del ejemplo 18 etapa c) y N-clorosuccinimida.

50 b) 2-Cloro-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina:

El compuesto del título se preparó mediante el método descrito en el ejemplo 18, etapa e) usando el producto de la etapa a). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 3,86 (s, 3H), 3,19-3,26 (m, 4H), 3,01 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 5,4 Hz, 2H). MS: ESI (positivo): 218 (M+H).

Ejemplo 20

2-Isopropenil-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina (Esquema 5)



5

a) Éster etílico de ácido 2-Isopropenil-3-metoxi-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

el producto del ejemplo 17, etapa c) (59 mg, 0,19 mmol) se disolvió en 5 ml de THF y se enfrió a 0°C. Se añadió MeMgBr (0,54 ml de 1,4 M) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se inactivó con agua y HOAc (~ 3 ml de 10:1) y se extrajo en DCM (2 x 5 ml). Los extractos orgánicos se concentraron para proporcionar el compuesto del subtítulo en forma de un aceite, que se usó sin purificación adicional.

10

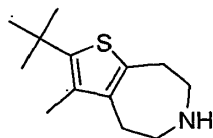
b) 2-Isopropenil-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina:

El producto de la etapa a) (~ 0,19 mmol) se trató con 2 ml de cada uno de EtOH y KOH acuoso al 40%. Después de calentar a 100°C durante 16 horas, la reacción se diluyó con agua y el producto se extrajo en DCM (2 x 4 ml). Los extractos orgánicos se concentraron y el compuesto del título se purificó mediante HPLC-MS preparativa. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 5,41 (s, 1H), 5,02 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 3,14-3,08 (m, 4H), 2,96 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 2,09 (s, 3H); MS: ESI (positivo): 224 (M+H).

20

Ejemplo 21

2-terc-Butil-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina (Esquema 9)



25

a) Éster etílico de ácido 3-Metil-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

El producto del ejemplo 16, etapa e) (475 mg, 1,68 mmol) se disolvió en 50 ml de DCM y se trató con Et₃N (585 μl, 4,2 mmol) y clorocarbonato de etilo (210 μl, 2,18 mmol). Después de agitar durante 3 días a temperatura ambiente, la reacción se concentró en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de EtOAc/hexano) para proporcionar 380 mg del carbamato de etilo. El carbamato de etilo (60 mg, 0,19 mmol) se disolvió en 4 ml de EtOH y se trató con ~ 10 mg de 10% de Pd/C (húmedo, Degussa grade E101) y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 12 horas. Una filtración y concentración proporcionó el compuesto del subtítulo.

30

35

b) Éster etílico de ácido 2-terc-Butil-3-metil-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

El producto de la etapa a) (37 mg, 0,16 mmol) se agitó en 1,5 ml de DCE. Se añadió t-butanol (19 μl, 0,20 mmol) seguido de BF₃·OEt₂ (20 μl, 0,16 mmol). La reacción se calentó a 60°C durante 1 hora. Una concentración proporcionó el compuesto del subtítulo, que se usó sin purificación adicional.

40

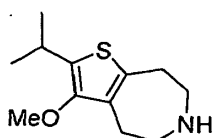
c) 2-terc-Butil-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina:

El producto de la etapa d) se trató con 2 ml de cada uno de EtOH y KOH acuoso al 40%. Después de calentar a 100°C durante 12 horas, la reacción se enfrió, se diluyó con agua, y se extrajo 2 x en DCM. El producto del título se purificó mediante HPLC-MS preparativa. MS: ESI (positivo): 224 (M+H).

45

Ejemplo 22

2-Isopropil-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina (Esquema 5)



50

a) Éster etílico de ácido 2-Isopropil-3-metoxi-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

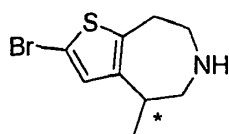
El producto del ejemplo 20, etapa a) (35 mg, 0,13 mmol) se disolvió en 2 ml de EtOH y se trató con 50 mg de 10% de Pd/C (húmedo, Degussa grade E101). Después de agitar 3 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno, la reacción se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del subtítulo en forma de un aceite.

b) 2-Isopropil-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina:

El producto de la etapa a) se desprotegió según el procedimiento descrito en el ejemplo 20, etapa b). Una purificación mediante HPLC-MS preparativa proporcionó el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 3,69 (s, 3H), 3,29-3,21 (m, 5H), 3,03 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,88 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 1,24 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H); MS: ESI (positivo): 226 (M+H).

Ejemplo 23

2-Bromo-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina (Esquema 6)



a) Éster etílico de ácido 4-Metileno-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

Se disolvió bromuro de metil-trifenilfosfonio (6,3 g, 17,6 mmol) en 150 ml de THF y se enfrió a 0°C . Se añadió por partes KHMDS (3,2g, 16,2 mmol) y la reacción se agitó durante 1/2 hora. Se añadió el producto del ejemplo 1, etapa c) (3,0g, 12,5 mmol) como una solución en 25 ml de THF. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró y el producto del título se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de EtOAc/hexanos) para proporcionar 2,6 g del compuesto del subtítulo.

b) Éster etílico de ácido 4-Metil-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

El producto de la etapa a) (2,6 g, 10,8 mmol) se disolvió en 100 ml de EtOH y se trató con 0,5 g de 10% de Pd/C (húmedo Degussa type E101). Después de agitar rápidamente durante 14 horas bajo una atmósfera de hidrógeno, la reacción se filtró a través de celite y se concentró para proporcionar 2,3 g del compuesto del subtítulo en forma de un aceite transparente. MS: ESI (positivo): 240 (M+H).

c) Éster etílico de ácido 2,3-Dibromo-4-metil-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

El producto de la etapa d) (5,6 g, 23,4 mmol) se disolvió en 250 ml de ciclohexano y se trató con NaHCO_3 (11,8 g, 140 mmol). Se añadió lentamente bromo (3,6 g, 70,3 mmol) y la reacción se agitó durante 1/2 hora a temperatura ambiente, después de lo cual se inactivó con Na_2SO_3 (180 ml de solución acuosa al 5%). Después de agitar rápidamente durante 15 minutos se añadió EtOAc (~ 100 ml) y la capa orgánica se separó y se secó sobre MgSO_4 para proporcionar 9,1 g del compuesto del subtítulo. El material racémico se separó usando una columna de 20 x 250 mm Chiralpak® AD-RH® de la entidad Chiral Technologies (100 ml/min de fase móvil de MeOH) para proporcionar el enantiómero 1 ($r_t = 9,8$ minutos) y enantiómero 2 ($r_t = 11,4$ minutos) del compuesto del subtítulo.

d) Éster etílico de ácido 4-Metil-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

El producto de la etapa c) (800 mg, 2,0 mmol) se disolvió en 150 ml de EtOH y se trató con 800 mg de 10% de Pd/C (húmedo, Degussa grade E101). Después de agitar durante una noche se añadieron otros 300 mg de Pd y se continuó agitando 3 horas. La reacción se filtró a través de celite, se diluyó con DCM (300 ml) y se lavó con agua (1 x 300 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró para proporcionar 475 mg del compuesto del subtítulo.

e) Éster etílico de ácido 2-Bromo-4-metil-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

El producto de la etapa d) (800 mg, 0,35 mmol) se disolvió en 2 ml de 1:1 de $\text{CHCl}_3/\text{HOAc}$. Se añadió N-bromo-succinimida (62 mg, 0,35 mmol) y la reacción se agitó durante 15 minutos. Una concentración y purificación mediante cromatografía de gel de sílice proporcionó el compuesto del subtítulo en forma de un aceite amarillo.

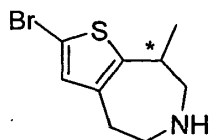
f) 2-Bromo-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina:

El producto de la etapa e) se desprotegió según el procedimiento descrito en el ejemplo 20, etapa b para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 6,97 (s, 1H), 3,46-3,11 (m, 7H), 1,39 (d, $J = 7,2$

Hz, 3H); MS: ESI (positivo): 246,248 (M+H).

Ejemplo 24

5 2-Bromo-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina (Esquema 7)



a) -Tiofen-3-il-etilamina:

10 se disolvió tiofen-3-il-acetonitrilo (5,0 g, 40,6 mmol) en 50 ml de THF. Se añadió lentamente BH_3 -THF (61 ml, 1 M en THF). La reacción se calentó a 60°C durante una noche y seguidamente se inactivó cuidadosamente con HCl acuoso al 4% hasta que no se observó ninguna efervescencia. La mezcla de reacción en bruto se dividió seguidamente en partes entre EtOAc y agua (300 ml de cada uno). La capa acuosa se acidificó con NaOH al 30% a
15 pH ~ 12 y el producto se extrajo en DCM/EtOH (4:1, 3 x). Los extractos orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para proporcionar 2,9 g del compuesto del subtítulo en forma de un aceite.

b) Éster etílico de ácido [Etoxicarbonil-(2-tiofen-3-il-etil)-amino]-acético

20 El compuesto del subtítulo se preparó a partir del producto de la etapa a) usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa a).

c) Ácido [Etoxicarbonil-2-tiofen-3-il-etil)-amino]-acético

25 El compuesto del subtítulo se preparó a partir del producto de la etapa b) usando el procedimiento descrito para el ejemplo 1, etapa b).

d) Éster etílico de ácido 8-Oxo-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

30 El compuesto del subtítulo se preparó a partir del producto de la etapa c) usando el procedimiento descrito para el ejemplo 1, etapa c).

e) Éster etílico de ácido 8-Metileno-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

35 Se disolvió $MePBH_3Br$ (785 mg, 2,2 mmol) en 7 ml de THF y se trató con KHMDs (408 mg, 2,04 mmol). Después de agitar durante 30 minutos, se añadió el producto de la etapa d) (350 mg, 1,5 mmol) como una solución en 3 ml de THF. Después de agitar durante 1 hora, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se concentró y el producto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de Et/OAc/hexano) para proporcionar 188 mg del compuesto del subtítulo.

40 f) Éster etílico de ácido 8-Metil-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

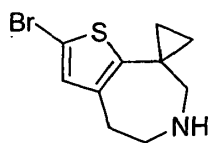
45 El producto de la etapa a) (59 mg, 0,25 mmol) se disolvió en 5 ml de EtOH y se trató con 75 mg de 10% de Pd/c (húmedo, Degussa grade E101) Después de agitar durante 1 hora bajo una atmósfera de hidrógeno, la reacción se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del subtítulo que se usó sin purificación adicional.

g) 2-Bromo-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina:

50 El producto de a etapa f) se disolvió en 2 ml de $CHCl_3$ /HOAc 1:1 y se trató con NBS (62 mg, 0,35 mmol). Después de agitar durante 10 minutos, la reacción se concentró hasta sequedad y se filtró a través de un cartucho de gel de sílice, eluyendo con EtOAc. El eluyente se concentró y el residuo se trató con 2 ml de cada uno de EtOH y KOH acuoso al 40%. Después de calentar durante 14 horas a 100°C, la reacción se diluyó con agua y se extrajo 2 x en DCM. El compuesto del título se purificó mediante HPLC-MS preparativa. Los dos enantiómeros se separaron usando una columna de 20 x 250 mm Chiralpak® AD-RH® de la entidad Chiral Technologies (10 ml/minuto de fase
55 móvil de MeOH) para proporcionar enantiómero 1 (rt= 11,6 minutos) y enantiómero 2 (rt=13,6 minutos del compuesto del título. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,92 (s, 1H), 3,48-3,34 (m, 3H), 3,17-2,99 (m, 4H), 1,44 (d, J = 7,2 Hz, 3H); MS: ESI (positivo): 246, 248 (M+H).

Ejemplo 25

60 2-Bromo-8-espirociclopropil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina (Esquema 7)



a) Éster etílico de ácido 8-Espirociclopropil-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

5 Una solución de $ZnCl_2$ (2,49 ml, 1 M en hexano) y CH_2I_2 (100 ml, 1,24 mmol) se agitó a $0^\circ C$ en TCM durante 30 minutos. Se añadió el producto del ejemplo 24, etapa e) (59 mg, 0,25 mmol) como una solución en DCM (1 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La reacción se diluyó con agua y se extrajo en DCM. La capa orgánica se lavó con NH_4Cl saturado, agua y salmuera. Una concentración de la capa orgánica proporcionó el compuesto del subtítulo que se usó sin purificación adicional. MS: ESI (positivo): 252 (M+H).

10

b) Éster etílico de 2-Bromo-8-espirociclopropil-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método descrito en el ejemplo 18, etapa d) usando el producto de la etapa a) y se usó en forma en bruto sin purificación. MS: ESI (positivo): 330 (M+H).

15

c) 2-Bromo-8-espirociclopropil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina:

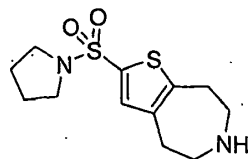
El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método descrito en el ejemplo 18, etapa e) usando el producto de la etapa b). 1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 6,84 (s, 1H), 3,20 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,02 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,06 (s, 2H), 1,08 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H), 1,05 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H). MS: ESI (positivo): 258 (M+H).

20

Ejemplo 26

2-(Pirrolidino-1-sulfonil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina (Esquema 8)

25



a) Éster etílico de ácido 2-Clorosulfonil-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

30 El producto del ejemplo 1, etapa d) (400 mg, 1,8 mmol) se disolvió en 10 ml de $CHCl_3$ y se trató con ácido clorosulfónico (355 μ l, 1,8 mmol). Después de 5 minutos, la reacción se inactivó sobre hielo e inmediatamente se extrajo en DCM (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para proporcionar 200 mg del compuesto del subtítulo en forma de un sólido, que se usó sin purificación adicional.

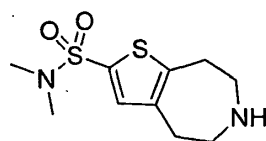
35 b) 2-(Pirrolidino-1-sulfonil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina:

El producto de la etapa a) (45 mg, 0,14 mmol) se agitó en 2 ml de $CHCl_3$ y se trató con pirrolidina (46 μ l, 0,55 mmol). Después de agitar durante 5 minutos, la reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se disolvió en 2 ml de cada uno de EtOH y KOH acuoso al 40%. La reacción se calentó en un recipiente hermético a $100^\circ C$ durante una noche. Tras enfriar, la reacción se diluyó con agua y el producto se extrajo en DCM (4 x 3 ml). Los extractos orgánicos se concentraron y el compuesto del título se purificó mediante HPLC-MS preparativa. 1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,42 (s, 1H), 3,43-3,34 (m, 4H), 3,31-3,24 (m, 6H), 3,13 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 1,81-1,76 (m, 4H); MS: ESI (positivo): 287 (M+H).

40

Ejemplo 27

5,6,7,8-Tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepino-2-sulfónico acid dimetilamida (Esquema 8)

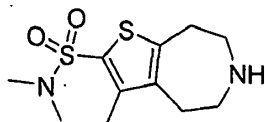


50

El compuesto del título se preparó según el procedimiento indicado en el ejemplo 26, etapa b) usando hidrocloreto de dimetilamina y Et_3N . 1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,38 (s, 1H), 3,44-3,27 (m, 4H), 3,32-3,26 (m, 2H), 3,17-3,14 (m, 2H), 2,72 (s, 6H); MS: ESI (positivo): 261 (M+H).

Ejemplo 28

5 a) Éster etílico de ácido 3-Metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepino-2-sulfónico (Esquema 8)



a) Éster etílico de ácido 2-Clorosulfonil-3-metil-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

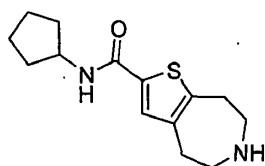
10 El compuesto del subtítulo se preparó según el procedimiento indicado en ejemplo 26, etapa a) usando el intermedio del ejemplo 21, etapa a). El producto se usó sin purificación adicional.

b) Dimetilamida de ácido 3-Metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepino-2-sulfónico

15 El compuesto del título se preparó según el procedimiento indicado para el ejemplo 26, etapa b) usando el producto de la etapa a) y hidrocloreuro de dietilamina y Et₃N. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 3,41-3,35 (m, 4H), 3,24 (dd, J = 5,1, 6,6 Hz, 2H), 3,04 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,41 (s, 3H); MS: ESI (positivo): 275 (M+H).

Ejemplo 29

20 5,6,7,8-Tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepino-2-Carboxílico acid ciclopentilamida (Esquema 8)



25 a) Éster etílico de ácido 2-Ciclopentilcarbamoil-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

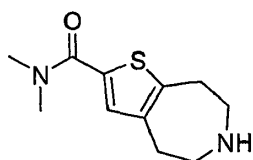
30 El producto del Ejemplo 1, etapa d) (50 mg, 0,22 mmol) se agitó con isocianato-ciclopentano (25 µl, 0,222 mmol) y AnCl₃ (35 mg, 0,266 mmol) en dicloroetano (2 ml) a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadieron isocianato-ciclopentano (25 µl, 0,22 mmol) y AnCl₃ (35mg, 0,66 mmol) adicionales y la reacción se agitó durante una noche. La reacción se dividió en partes entre agua y DCM. La capa orgánica se lavó con agua y se concentró para proporcionar el compuesto del subtítulo, que se usó sin purificación adicional. MS: ESI (positivo): 337 (M+H).

b) Ciclopentilamida de ácido 5,6,7,8-Tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepino-2-Carboxílico

35 El producto de la etapa b) (37 mg, 0,111 mmol) se trató con TMSI (50 µl, 0,333 mmol) en DCM (2 ml) y se agitó a 50°C durante una noche. La reacción se trató seguidamente con metanol (1 ml), se concentró hasta sequedad y se purificó mediante LC-MS preparativa para proporcionar el compuesto del título. MS: ESI (positivo): 265 (M+H).

Ejemplo 30

40 5,6,7,8-Tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepino-2-Carboxílico acid dimetilamida (Esquema 8)



45 a) Éster etílico de ácido 2-Dimetilcarbamoil-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

50 El producto del ejemplo 1, etapa d) (50 mg, 0,22 mmol) se agitó en dicloroetano con cloruro de fosgenio-iminio (84 mg, 0,518 mmol) y AlCl₃ (35 mg, 0,266 mmol) a 75°C durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua (2 ml) y se extrajo en DCM. La capa orgánica se hizo pasar a través de un cartucho de celite y se concentró para proporcionar el compuesto del subtítulo que se usó sin purificación adicional. MS: ESI (positivo): 297 (M+H).

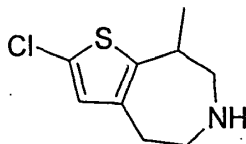
b) Dimetilamida de ácido 5,6,7,8-Tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepino-2-Carboxílico

El compuesto del título se preparó mediante el método descrito en el ejemplo 29, etapa b) usando el producto de la etapa a). MS: ESI (positivo): 225 (M+H).

5

Ejemplo 31

(R,S)-2-Cloro-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina (Esquema 7)

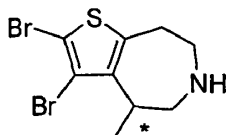


10

El compuesto del título se preparó a partir del intermedio descrito en el ejemplo 24, etapa f) y N-clorosuccinimida usando el procedimiento del ejemplo 24, etapa g). MS: ESI (positivo): 202, 204 (M+H).

15 Ejemplo 32

2,3-Dibromo-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina (Esquema 6)

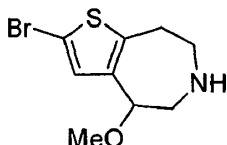


20

El producto del ejemplo 23, etapa c) se desprotegió mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 20, etapa b) para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 3,60-3,52 (m, 3H), 3,35-3,11 (m, 4H), 1,33 (d, J = 6,9 Hz, 3H); MS: ESI (positivo): 324, 326, 328 (M+H).

25 Ejemplo 33

(R,S)-2-Bromo-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina (Esquema 6)



30

a) Éster etílico de ácido (R,S)-4-Hidroxi-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

Se añadió borohidruro de sodio (154 mg, 4,18 mmol) a una solución del producto del ejemplo 1, etapa c) (200 mg, 0,837 mmol) en etanol (2 ml) y se agitó a temperatura durante 30 minutos. La reacción se inactivó con ácido acético y se dividió en partes entre DCM y agua. La capa acuosa se lavó con agua y se concentró para proporcionar el compuesto del subtítulo, que se usó sin purificación adicional. MS: ESI (positivo): 264 (M+Na).

35

b) Éster etílico de ácido (R,S)-4-Metoxi-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

El producto de la etapa a) (160 mg, 0,664 mmol) en THF anhidro (2,0 ml) se enfrió a -78°C. Se añadió una solución de LHMDS 1M en THF (800 µl, 0,0797 mmol) a la solución y la reacción se calentó a temperatura ambiente. Se añadió MeI (63 µl, 0,996 mmol) a la reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La reacción se dividió en partes entre acetato de etilo y agua y la capa orgánica se concentró para proporcionar el compuesto del subtítulo que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de EtOAc/hexano) antes de su uso en las etapas posteriores. MS: ESI (positivo): 278 (M+Na).

40

c) Éster etílico de ácido (R,S)-2-Bromo-4-metoxi-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 18, etapa d) usando el producto de la etapa b).

50

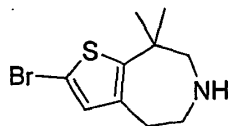
d) (R,S)-2-Bromo-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina:

El compuesto del título se preparó mediante el método descrito en el ejemplo 18, etapa e) usando el producto de la etapa c). MS: ESI (positivo): 262 (M+H).

Ejemplo 34

5

2-Bromo-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina (Esquema 7)



10 a) Éster etílico de ácido 8,8-Dimetil-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

Se enfrió DCM (5 ml) a -78°C y se trató con TiCl_4 (274 μl , 2,5 mmol) seguido de MeZn (1,3 ml de solución 2 M en tolueno). Después de agitar la solución roja oscura a -78°C durante 15 minutos se añadió lentamente el producto del ejemplo 24, etapa d) (100 mg, 0,42 mmol) como una solución en 5 ml de DCM. La reacción se calentó a 0°C y se agitó durante 2 horas. La reacción se inactivó sobre hielo y el producto se extrajo en DCM (2x). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron para proporcionar el compuesto el subtítulo, que se usó sin purificación adicional.

15

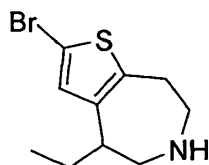
20 b) 2-Bromo-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina

El producto de la etapa a) (45 mg, 0,18 mmol) se disolvió en 4 ml de $\text{HOAc}/\text{CHCl}_3$ 1:1 y se trató con NBS (44 mg, 0,25 mmol). Después de agitar durante $\frac{1}{2}$ hora, la reacción se concentró hasta sequedad y se trató con 2 ml de cada uno de EtOH y KOH acuoso al 40%. La mezcla se calentó a 100°C durante una noche, se enfrió y se diluyó con agua. El producto se extrajo 2 x en DCM (2 x 4 ml), se concentró y se purificó mediante HPLC-MS preparativa. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,19 (s, 1H), 3,40-3,34 (m, 2H), 3,28 (s, 2H), 3,21-3,17 (m, 2H), 1,41 (s, 6H); MS: ESI (positivo): 260, 262 (M+H).

25

Ejemplo 35

30 (R,S)-2-Bromo-4-etil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina (Esquema 9)



35 a) Éster etílico de ácido (E,Z)-4-Etilideno-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

Se añadió KHMDs (233 mg, 1,17 mmol) a una solución de bromuro de (etil)trifenilfosfonio (466 mg, 1,26 mmol) en THF (5 ml) enfriado a 0°C y la solución resultante se agitó durante 20 minutos. El producto del ejemplo 1, etapa c) (200 mg, 0,837 mmol) en THF (5 ml) se añadió a la reacción se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se inactivó con agua y se dividió en partes entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica y se concentró y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de EtOAc/hexano) para proporcionar 151 mg del compuesto del subtítulo en forma de una mezcla de los isómeros E y Z. MS: ESI (positivo): 252 (M+H).

40

45 b) Éster etílico de ácido (R,S)-4-Etil-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

El producto de la etapa a) (151 mg, 0,602 mmol) se agitó con 10% de Pd/C (50mg) en etanol (3 ml) bajo H_2 (1 ATn) durante una noche. La reacción se filtró sobre celite y se concentró hasta sequedad para proporcionar los 131 mg del compuesto del subtítulo en forma de un aceite color púrpura que se usó sin purificación adicional. MS: ESI (positivo): 254 (M+H).

50

c) Éster etílico de ácido (R,S)-2-Bromo-4-etil-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el ejemplo 18, etapa d) usando el producto de la etapa b) y se usó en una forma en bruto sin purificación.

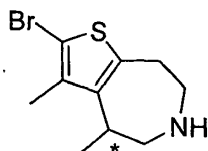
55

d) (R,S)-2-Bromo-4-etil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina:

El compuesto del título se preparó mediante el método descrito en el ejemplo 18, etapa e) usando el producto de la etapa c). ^1H RMN (CD_3OD) δ 6,88 (s, 1H), 3,19-3,28 (m, 3H), 2,92-3,15 (m, 4H), 1,61-1,84 (m, 2H), 0,98 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). MS: ESI (positivo): 260 (M+H).

5 Ejemplo 36

2-Bromo-3,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina (Esquema 9)



10

a) Éster etílico de ácido 3-Bromo-4-metil-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

El producto del ejemplo 23, etapa c) (enantiómero 2, 0,75 g, 1,9 mmol) y Zn (0,25 g, 3,8 mmol) se calentó a reflujo en 20 ml de cada uno de agua y HOAc. Después de 1/2 hora, la reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc y se lavó 2 x con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró para proporcionar 490 mg del compuesto del subtítulo en forma de un aceite, que se usó sin purificación adicional.

15

b) Éster etílico de ácido 3,4-Dimetil-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

El producto de la etapa a) (150 mg, 0,47 mmol) se disolvió en 3 ml de dioxano y se trató con MeZn (0,47 ml de 2 M en tolueno) y $\text{Pd}(\text{ddf})_2 \text{Cl}_2$ (11 mg, 0,014 mmol). Después de calentar a 100°C durante 3 horas, la reacción se inactivó con agua y se filtró. El filtrado se dividió en partes entre EtOAc y agua (7 ml de cada uno). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró para proporcionar 92 mg del compuesto del subtítulo que se usó sin purificación adicional.

25

c) Éster etílico de ácido 2-Bromo-3,4-dimetil-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

El producto de la etapa b) (92 mg, 0,36 mmol) se disolvió en 4 ml de HOAc/ CHCl_3 1:1 y se trató con NBS (67 mg, 0,38 mmol). Después de agitar durante 1/2 hora, la reacción se diluyó con EtOAc (70 ml), se lavó con agua (3 x 30 ml) y NaOH 1M (2 x 30 ml). La solución orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de EtOAc/hexano para proporcionar 90 g del compuesto del subtítulo.

30

d) 2-Bromo-3,4-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina

35

El producto de la etapa c) se desprotigió como se describió para el ejemplo 20, etapa d). El compuesto del título se obtuvo después de una purificación mediante HPLC-MS preparativa. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 3,59-3,08 (m, 7H), 2,13 (s, 3H), 1,31 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H); MS: ESI (positivo): 260, 262 (M+H).

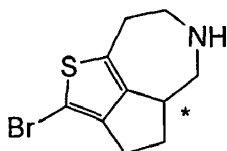
40

* El enantiómero 1 puede ser preparado de una manera similar.

Ejemplo 37

2-Bromo-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-3H-1-tia-6-aza-Ciclopenta[cd]azuleno (Esquema 10)

45



a) Éster etílico de ácido (E,Z)-4-Etoxicarbonilmetileno-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

A una solución de fosfonoacetato de trietilo (4 ml, 16,74 mmol) en THF anhidro (100 ml) se añadió una solución de NHMDS 1,6 M en THF (15 ml). La mezcla se agitó durante 15 minutos y seguidamente se añadió el producto del ejemplo 1, etapa c) (2,0 g, 8,37 mmol). La reacción se agitó durante una noche y seguidamente se trató con una solución adicional de LHMDS (3,2 ml de 1,6 M) y fosfonoacetato de trietilo (800 μl , 3,3 mmol). Después de agitar 3 horas, la reacción se inactivó con agua y se diluyó con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró para proporcionar el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional. MS: ESI (positivo): 310 (M+H).

55

b) Éster etílico de ácido (R,S)-4-Etoxicarbonilmetil-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

El producto de la etapa a) (2,47 g, 8 mmol) se agitó con 2,0 g de 10% de Pd/C (húmedo, Degussa grade E101) en metanol (8 ml) bajo H₂ (1 atm) durante 72 hora. La reacción se filtró sobre celite y se concentró hasta sequedad para proporcionar el compuesto del subtítulo en forma de un aceite, que se usó sin purificación adicional. MS: ESI (positivo): 312 (M+H).

c) Éster etílico de ácido (R,S)-4-Carboximetil-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

El producto de la etapa b) (2,47 g, 8 mmol) se aitó en etanol (60 ml) con NaOH 1 M (30 ml) a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se acidificó con HCl 1 M y se dividió en partes entre DCM y agua.

La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró hasta sequedad para proporcionar los 2,13 g del compuesto del subtítulo en forma de un aceite amarillo, que se usó sin purificación adicional. MS: ESI (positivo): 284 (M+H).

d) Éster etílico de ácido (R,S)-3-Oxo-3,4,4a,5,7,8-hexahidro-1-tia-6-aza-Ciclopenta[cd]azuleno-6-Carboxílico

Se añadieron cloruro de oxalilo (3 ml, 37,7 mmol) y una cantidad catalítica de DMF a una solución del producto de la etapa c) (2,13 g, 7,54 mmol) en DCM (40 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró hasta sequedad y se volvió a disolver en dicloroetano (100 ml). Se añadió AlCl₃ (2,0 g, 15,1 mmol) a la solución y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se inactivó con hielo y se dividió en partes entre DCM y agua. La capa orgánica se concentró para proporcionar el compuesto del subtítulo, que se purificó mediante cromatografía de gele de sílice (gradiente de EtOAc/hexano, 1,02 g aislado) antes de su uso en etapas posteriores. MS: ESI (positivo): 266 (M+H).

e) Éster etílico de ácido (R,S)-3,4,4a,5,7,8-Hexahidro-1-tia-6-aza-Ciclopenta[cd]azuleno-6-Carboxílico

Se añadió AlCl₃ (627 mg, 4,72 mmol) a Bh₃tBuNH₂ (492 mg, 5,66 mmol) en DCM (2 ml) a 0°C. La solución se agitó durante 10 minutos y seguidamente se trató con el producto de la etapa d) (250 mg, 0,943 mmol) en forma de una solución en DCM (1 ml). Después de calentar a temperatura ambiente, la reacción se inactivó con HCl 0,1 M gota a gota y se concentró hasta sequedad. La reacción se inactivó en HCl 1 M y se extrajo en EtOAc. La capa orgánica se concentró para proporcionar el compuesto del subtítulo, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de EtOAc/hexano) antes de su uso en etapas posteriores. MS: ESI (positivo): 252 (M+H).

f) Éster etílico de ácido (R,S)-2-Bromo-3,4,4a,5,7,8-hexahidro-1-tia-6-aza-Ciclopenta[cd]azuleno-6-Carboxílico

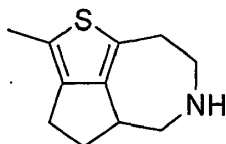
El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 18, etapa d) usando el producto de la etapa e) y se usó en una forma en bruto sin purificación.

g) g.) 2-Bromo-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-3H-1-tia-6-aza-Ciclopenta[cd]azuleno:

El compuesto del título se preparó mediante el método descrito en el ejemplo 18, etapa e) usando el producto de la etapa f) y se purificó mediante HPLC-MS preparativa. Los dos enantiómeros se separaron usando una columna de 20 x 250 mm Chiralpak® AD-RH® de la entidad Chiral Technologies (10 ml/minuto de fase móvil de MeOH) para proporcionar enantiómero 1 (rt= 8,6 minutos) y enantiómero 2 (rt = 10,8 minutos) del compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 3,45-3,56 (m, 2H), 2,89-3,08 (m, 3H), 2,45-2,65 (m, 4H), 1,99-2,04 (m, 2H). MS: ESI (positivo): 260 (M+H).

Ejemplo 38

(R,S)-2-Metil-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-3H-1-tia-6-aza-Ciclopenta[cd]azuleno: (Esquema 10)



a) Éster etílico de ácido (R,S)-2-Metil-3,4,4a,5,7,8-hexahidro-1-tia-6-aza-Ciclopenta[cd]azuleno-6-Carboxílico

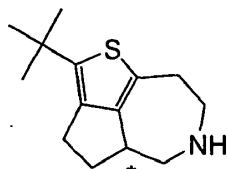
Se añadió una solución de MeZn 2 M en tolueno (1,5 ml) al producto del ejemplo 37, etapa f) (50 mg, 0,150 mmol) y Pd(dppf)₂ Cl₂ (4 mg, 0,0045 mmol) en dioxano (1 ml). Después de calentar a 100°C durante 3 horas, la reacción se inactivó con agua y se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron para proporcionar el compuesto del subtítulo que se usó en una forma en bruto sin purificación. MS: ESI (positivo): 266 (M+H).

b) (R,S)-2-Metil-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-3H-1-tia-6-aza-Ciclopenta[cd]azuleno:

5 El compuesto del título se preparó mediante el método descrito en el ejemplo 18, etapa e) usando el producto de la etapa a) y se purificó mediante HPLC-Ms preparativa. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 3,52-3,64 (m, 2H), 3,25-3,30 (m, 1H), 2,86-3,10 (m, 4H), 2,46-2,73 (m, 4H), 2,23 (s, 3H). MS: ESI (positivo): 194 (M+H).

Ejemplo 39

10 2-terc-Butil-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-3H-1-tia-6-aza-Ciclopenta[cd]azuleno: (Esquema 10)



15 a) Éster etílico de ácido (R,S)-2-terc-Butil-3,4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1-tia-6-aza-Ciclopenta[cd]azuleno-6-Carboxílico

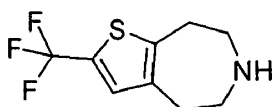
El producto del ejemplo 37, etapa e) (100 mg, 0,398 mmol), BF_3OEt (50 μl , 0,398 mmol) y terc-butanol (56 μl , 0,597 mmol) se calentaron a 75 $^\circ\text{C}$ durante 2 horas en dicloruro etano (1 ml). La reacción se inactivó con agua y se extrajo en DCM. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron durante una noche para proporcionar el compuesto del subtítulo que se usó en una forma en bruto sin purificación adicional. MS: ESI (positivo): 308 (M+H).

20 b) b.) 2-terc-Butil-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-3H-1-tia-6-aza-Ciclopenta[cd]azuleno:

25 El compuesto del título se preparó mediante el método descrito en el ejemplo 18, etapa e) usando el producto de la etapa a). Los enantiómeros se separaron usando una columna de 20 x 250 mm Chiralpak® AD-RH® de la entidad Chiral Technologies (10 ml/ minuto de fase móvil de MeOH) para proporcionar enantiómero 1 (rt = 7,7 minutos) y enantiómero 2 (rt = 10,2 minutos del compuesto del título). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 3,20-3,34 (m, 2H), 2,91-3,01 (m, 1H), 2,56-2,91 (m, 5H), 2,27-2,39 (m, 2H), 1,74-1,88 (m, 1H), 1,30 (s, 9H). MS: ESI (positivo): 236 (M+H).

Ejemplo 40

30 2-Trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina (Esquema 1a)



35 a) Éster etílico de ácido 2-Yodo-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

Una solución del producto del ejemplo 1, etapa d) (470 mg, 2,09 mmol) en CHCl_3 (5 ml) y AcOH (5 ml) se trató con N-yodosuccinimida (493 mg, 2,19 mmol) a 22 $^\circ\text{C}$. después de 1 hora, la reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (20 ml) y se vertió en NaHCO_3 saturado (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (1x 20 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró proporcionando el compuesto del subtítulo en bruto en forma de un aceite amarillo que se usó sin purificación adicional.

40 b) Éster etílico de ácido 2-Trifluorometil-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

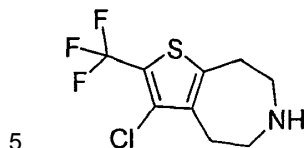
45 Una solución del producto de la etapa a) (75 mg, 0,21 mmol) en DMF (0,5 ml) y NMP (0,5 ml) se trató con biperidilo (43 mg, 0,27 mmol), CuI (44 mg, 0,23 mmol), KF (13 mg, 0,23 mmol) y trimetilsililtrifluorometano (2,1 ml, 1,05 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 $^\circ\text{C}$ durante 3 días. La reacción se enfrió y se filtró a través de celite lavando con EtOAc (20 ml). El eluyente se lavó con salmuera (2 x 3 ml) y se secó (MgSO_4) proporcionando el compuesto del subtítulo en forma de un aceite marrón que se usó sin purificación adicional.

50 c) 2-Trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina:

55 Una solución del producto en bruto de la etapa b) (26 mg, 0,089 mmol) en CH_2Cl_2 (0,5 ml) se trató con yodotrimetilsilano (19 μl , 0,134 mmol) a 50 $^\circ\text{C}$ durante 12 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de MeOH y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante LC/MS preparativa proporcionando el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,18 (s, 1 H); 3,42-3,56 (m, 6H); 3,31-3,39 (m, 2 H), 2,09 (s, 1 H); MS: ESI (positivo): 222 (M+H).

Ejemplo 41

3-Cloro-2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina (Esquema 1b)



a) Éster etílico de ácido 2,3-Dicloro-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

10 Una solución del producto del ejemplo 4, etapa h) (393 mg, 1,25 mmol) en CH_2Cl_2 (6,25 ml) se enfrió a 0°C y se añadió trietilamina (522 μl , 3,75 mmol) seguido de cloroformiato de tilo (144 μl , 1,5 mmol). Después de 1,5 horas, la reacción se vertió en agua (25 ml) y se diluyó con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró proporcionando 341 mg (93%) del compuesto del subtítulo que se usó sin purificación adicional. MS: ESI (positivo): 294, 296 (M+H).

15 b) Éster etílico de ácido 3-Cloro-2-yodo-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

20 Una solución del producto de la etapa a) (129 mg, 0,44 mmol) en THF anhidro (2,2 ml) se enfrió a -78°C y se trató con 1,5 equivalentes de n-BuLi (412 μl , 0,66 mmol). Después de 1 h, la reacción se inactivó con una solución en THF de I_2 (167 mg, 0,66 mmol). La reacción se calentó a 22°C y se diluyó con EtOAc (15 ml). La capa orgánica se lavó con NaSO_3 saturado (5 ml), salmuera (5 ml) y se secó (MgSO_4) proporcionando 98 mg (58%) del compuesto del subtítulo en bruto que se usó sin purificación adicional. MS: ESI (positivo): 386 (M+H).

c) Éster etílico de ácido 3-Cloro-2-trifluorometil-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

25 Una solución del producto de la etapa b) (140 mg, 0,363 mmol) en NMP (0,9 ml) y DMF (0,9 ml) se trató con CuI (76 mg, 0,39 mmol) Kf (46,4 mg, 0,79 mmol), biperidino (74 mg, 0,472 mmol) y TMSCF_3 (267 μl , 1,81 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 12 horas. La mezcla de reacción en bruto se diluyó con EtOAc y se filtró a través de celite. La fase orgánica se lavó con H_2O (2 x 1 ml), salmuera (1 x 1 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante TLC preparativa usando 10:1 de hexano/EtOAc proporcionando 14,4 mg (12,1%) del compuesto del subtítulo.

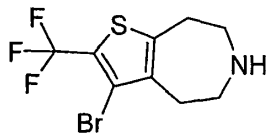
d) 3-Cloro-2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina:

35 Una solución del producto de la etapa c) (14,4 mg, 0,044 mmol) en CH_2Cl_2 (220 μl) se trató con yodotrimetilsilano (19 μl , 0,13 mmol) a 60°C durante 12 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de MeOH y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante LC/MS preparativa proporcionando 2,3 mg (18%) del compuesto del título. MS: ESI (positivo): 256 (M+H).

Ejemplo 42

40

3-Bromo-2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina (Esquema 1b)



45 a) Éster etílico de ácido 3-Bromo-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

50 Una solución del producto del ejemplo 3, etapa a) (148 mg, 0,39 mmol) en AcOH (80 μl) y H_2O (1,92 ml) se trató con Zn (76 mg, 1,17 mmol) a 105°C durante 4,5 horas. Seguidamente, el contenido se enfrió a 22°C , se vertió en NaHCO_3 saturado (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró proporcionando 80 mg (68%) del compuesto del subtítulo, que se usó sin purificación adicional.

b) Éster etílico de ácido 3-Bromo-2-yodo-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

55 Una solución del producto de la etapa a) (124 mg, 0,41 mmol) en CHCl_3 (1,0 ml) y AcOH (1,0 ml) se trató con L-yodosuccinimida (97 mg, 0,43 mmol) durante 30 minutos. Seguidamente, la reacción en bruto se vertió en NaHCO_3 saturado (5 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 4 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado (3 ml), se secó (columna Extrelut), se concentró y se purificó mediante TLC preparativa (80% de hexanos: 20% de EtOAc)

proporcionando 134 mg (76%) del compuesto del subtítulo.

c) Éster etílico de ácido 3-Bromo-2-trifluorometil-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

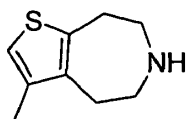
- 5 Una solución del producto de la etapa b) (134 mg, 0,31 mmol) en NMP (1 ml) y DMF (1 ml) se trató con KF (20 mg, 0,34 mmol), CuI (65 mg, 0,34 mmol) y biperidino (62 mg, 0,4 mmol) a 50°C durante 15 minutos. Seguidamente se añadió una solución 0,5 M de trimetilcilitrifluoro-metano (3,1 ml, 1,55 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 16 horas a 80°C. La mezcla de reacción se enfrió a 22 °C, se diluyó con CH₂Cl₂ (5 ml) y se lavó con salmuera (10 ml). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 5 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron (columna Extrelut), se hicieron pasar a través de un cartucho de gel de sílice, se concentraron y se purificaron mediante LC/MS preparativa proporcionando 26 mg (23%) del compuesto del subtítulo.

d) 3-Bromo-2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina:

- 15 Una solución del producto de la etapa c) (51 mg, 0,137 mmol) en CH₂Cl₂ (685 µl) se trató con yodotrimetilsilano (59 µl) a 50°C durante 16 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de MeOH y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante LC/MS preparativa proporcionando 16 mg (39%) del compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4,10-4,40 (br s, 1 H); 2,90-3,60 (m, 8 H). MS: ESI (positivo): 300, 302 (M+H).

20 Ejemplo 43

3-Metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina (Esquema 3)



25

a) Éster etílico de ácido 3-Metil-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

- Una solución del producto del ejemplo 42, etapa a) (122 mg, 0,40 mmol) en THF seco (2 ml) se trató con NiCl₂ (dppp) (2-3 mg, 0,004 mmol) seguido de la adición gota a gota de una solución 1,4 N de bromuro de metil-magnesio (0,71 ml, 1 mmol) a 22°C y seguidamente la reacción se llevó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 22°C, se diluyó con éter (5 ml) y se inactivó con HCl 1 N (2 ml). La capa acuosa se volvió a extraer con éter (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (10 ml) y se secaron (MgSO₄). El disolvente se evaporó proporcionando el compuesto del subtítulo en bruto en forma de un aceite color castaño, que se usó sin purificación adicional.

35

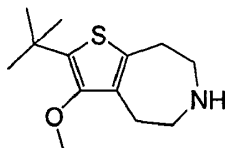
b) 3-Metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina

- Una solución del producto de la etapa a) en CH₂Cl₂ (1 ml) se trató con yodotrimetilsilano a 50°C durante 16 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de MeOH y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante LCMS preparativa proporcionando 1,6 mg del compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6,69 (d, J = 1 Hz, 1 H); 4,8-5,2 (br s, 1 H); 3,20-3,40 (m, 6 H); 3,00-3,1 (m, 2 H); 2,14 (d, J = 1 Hz, 3 H); MS: ESI (positivo): 168 (M+H).

40

Ejemplo 44

45 2-terc-Butil-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina (Esquema 5)



50

a) Éster etílico de ácido 2-terc-Butil-3-metil-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

A una solución agitada del producto del ejemplo 18, etapa a) (20 mg, 0,078 mmol) en 0,5 ml de DCE se añadió t-butanol (25 µl, 0,26 mmol) seguido de BF₃-OEt₂ (10 µl, 0,078 mmol). La reacción se calentó a 75°C durante 2 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se concentró hasta sequedad y el residuo se usó sin purificación adicional. MS: ESI (positivo): 312 (M+H).

55

b) 2-terc-Butil-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina:

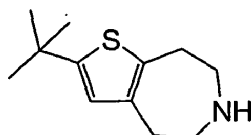
El producto de la etapa a) se trató con 0,5 ml de cada uno de EtOH y KOH acuoso al 40%. Después de calentar a

100°C durante 18 horas, la reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo en DCM (2 x 10 ml). La capa orgánica se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó mediante HPLC-MS preparativa para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 3,78 (s, 3H); 3,30-3,38 (m, 4 H); 3,06-3,15 (m, 2 H); 2,94-3,03 (m, 2 H); 1,45 (s, 9 H). MS: ESI (positivo): 240 (M+H).

5

Ejemplo 45

2-terc-Butil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina (Esquema 9)



10

A una solución agitada del producto del ejemplo 1, etapa d) (66 mg, 0,29 mmol) en 2,5 ml de DCE se añadió t-butanol (36 µl, 0,38 mmol) y BF₃-OEt₂ (36 µl, 0,29 mmol). La reacción se calentó a 60°C durante 2 horas. La reacción se concentró hasta sequedad y se trató con 2 ml de cada uno de EtOH y KOH acuoso al 40%. La mezcla se calentó a 100°C durante una noche, se enfrió y se diluyó con agua. El producto se extrajo en DCM (2 x 10 ml), se concentró y se purificó mediante HPLC-MS preparativa para proporcionar el compuesto del título. MS: ESI (positivo): 210 (M+H).

15

Ejemplo 46

20

2-terc-Butil-3-Cloro-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina (Esquema 4)

Ejemplo 47

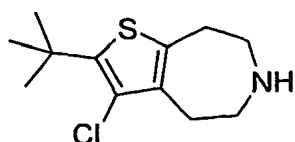
25

3-Cloro-2-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina (Esquema 4)

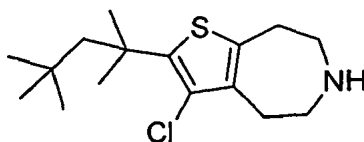
Ejemplo 48

30

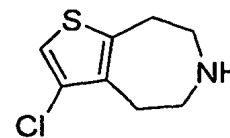
3-Cloro-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina (Esquema 4)



Ejemplo 46



Ejemplo 47



Ejemplo 48

a) Éster etílico de ácido 3-Cloro-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

35

Una solución del producto del ejemplo 41 etapa a) (382 mg, 1,3 mmol) en THF (6,5 ml) se enfrió a -78°C y se trató con una solución 1,6 M de m-BuLi (2,26 ml, 1,36 mmol). Después de 1 hora, la reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (1 x 15 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. El aceite amarillo en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de EtOAc/hexano) proporcionando 156 mg (46%) del compuesto del subtítulo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6,88 (s, 1 H); 4,19 (q, J = 7 Hz, 2 H); 3,57-3,72 (m, 4 H); 2,92-3,03 (m, 2 H); 2,81-2,92 (m, 2 H); 1,29 (t, J = 7 Hz, 3 H).

40

b) Éster etílico de ácido 2-terc-Butil-3-Cloro-4,5,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepino-6-Carboxílico

45

Una solución del producto de la etapa a) (156 mg, 0,6 mmol) en dicloroetano (3 ml) se trató con t-BuOH (172 µl, 1,8 mmol) y BF₃-OEt₂ (113 µl, 0,9 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 6 horas seguido de la evaporación del disolvente proporcionando el compuesto del subtítulo en bruto.

c) 2-terc-Butil-3-Cloro-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina, ejemplo 44; 3-Cloro-2-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina, ejemplo 45; 3-Cloro-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina, ejemplo 46:

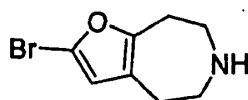
50

Una solución del producto en bruto de la etapa b) en que tOH (4 ml) y KOH acuoso al 40% (4 ml) se trató con bromuro de tetrabutilamonio (20 mg) y se calentó a 95°C durante 2 días. Seguidamente, la reacción se enfrió a 22°C y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (1 x 10 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante LC/MS preparativa proporcionando los compuestos del

subtítulo. (A) ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6,50-6,80 (br s, 1 H); 3,05-3,14 (m, 4 H); 2,87-2,99 (m, 4 H); 1,43 (s, 9 H); MS: ESI (positivo): 244 (M+H); (B) ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 3,58-3,70 (br s, 1 H); 2,98-3,09 (m, 4 H); 2,88-2,94 (m, 2 H); 2,82-2,87 (m, 2 H); 1,91 (s, 2 H); 1,46 (s, 6 H); 0,81 (s, 9H); MS: ESI (positivo): 300 (M+H); (C) ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6,75 (s, 1 H); 2,92-3,11 (m, 6 H); 2,85-2,90 (m, 2H); 2,72-2,82 (br s, 1 H); MS: ESI (positivo): 188 (M+H).

Ejemplo 49 (comparativo)

2-Bromo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-furo[2,3-d]azepina (Esquema 11)



a) Éster etílico de ácido Furano-2-il-oxo-acético

Se trató ácido furán-2-il-oxo-acético (15 g, 107 mmol) disuelto en CHCl_3 (420 ml) con EtOH (9,6 ml, 165 mmol) y H_2SO_4 (1 ml) y se calentó a 63°C durante 12 horas. Seguidamente la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y se lavó con NaHCl_3 saturado (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró proporcionando 16,9 g (66%) del compuesto del subtítulo anterior que se continuó tratando sin purificación adicional.

b) Ácido Furano-2-il-hidroxi-acético

Una solución del producto de la etapa a) 25 mg, 135 mmmol) en EtOH (250 ml) se enfrió a 0°C y se trató con una solución de NaBH_4 (2,5 g, 66 mmol) en H_2O (27 ml) durante 5 minutos. Seguidamente la mezcla de reacción se inactivó con AcOH (17 ml) y H_2O (271 ml) y se concentró hasta sequedad. El aceite en bruto se disolvió en CH_2Cl_2 (300 ml), se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró proporcionando 17,5 g (70%) del compuesto del subtítulo anterior que se continuó tratando sin purificación adicional.

c) Ácido (3-Carboximetil-furano-2-il)-acético

Una solución del producto de la etapa b) (10,9 g, 64 mmol) en decalina (190 ml) se trató con ortoacetato de trimetilo (48,2 ml, 384 mmol) y ácido hexanoico (2,0 ml). Seguidamente la mezcla de reacción se ajustó con una columna Vidreux y se calentó a 180°C durante 18 horas. Se añadieron partes alícuotas de ácido hexanoico adicional (3 x 1,5 ml) cada 2 horas durante las primeras 6 horas del tiempo de reacción. Seguidamente, la reacción se enfrió a 22°C y se extrajo con MeOH, proporcionando 27 g de una mezcla en bruto del diéster y decalina. Esta mezcla se disolvió en MeOH (250 ml), se enfrió a 0°C y se trató con NaOH 2 M (150 ml). Después de 12 horas, el disolvente se evaporó y el residuo se recogió en NaOH 2M (100 ml) y se lavó con éster (2 x 150 ml). La capa básica se acidificó con HCl 4 M a pH 1 y se volvió a extraer con EtOAc (4 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró proporcionando 6,4 g (54%) del compuesto del subtítulo anterior.

d) 2-[3-(2-Hidroxi-etil)-furano-2-il]-etanol:

Una solución del producto de la etapa c) (6,4g, 35 mmol) en THF seco (400 ml) se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota una solución 1,0 M de BH_3 en THF (174 ml, 174 mmol) durante 10 minutos. Después que se completó la adición, la mezcla se agitó durante 20 minutos adicionales a 0°C y seguidamente se calentó a 22°C durante 2 horas. Seguidamente la mezcla se vertió en NaHCO_3 saturado enfriado con hielo (300 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). La capa orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró proporcionando 3,58 g (65%) del compuesto del subtítulo. MS: ESI (positivo): 157 (M+H).

e) Éster 2-[3-(2-metanesulfoniloxi-etil)-furano-2-il]-etilico de ácido metanosulfónico

Una solución del producto de la etapa d) (3,58 g, 22,9 mmol) en CH_2Cl_2 (114 ml) se enfrió a 0°C y se trató con trietilamina (9,56 ml, 68,7 mmol) seguido de la adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (3,88 ml, 50,4 mmol) durante 10 minutos. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo separador y se extrajo en agua con hielo (1 x 50 ml), ácido cítrico al 10% (2 x 50 ml), NaHCO_3 saturado (2 x 50 ml) y salmuera (1 x 50 ml). La capa orgánica se secó (MgSO_4), se concentró hasta 20 ml, se diluyó con dioxano seco (42 ml) y se concentró adicionalmente para separar el CH_2Cl_2 restante. La solución en dioxano resultante del bismesilato se trasladó inmediatamente a la etapa f).

f) 6-Bencil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-furo[2,3-d]azepina:

La solución de dismesilato-dioxano generada en la etapa e) se diluyó con dioxano seco (168 ml) y se transfirió a un matraz de reacción de 3 bocas equipado con un embudo de goteo y condensador. Se añadió K_2CO_3 anhidro (46,5 g,

337 mmol) y la mezcla se calentó a 102°C. Seguidamente se añadió gota a gota una solución de bencilamida (7,5 g, 70,1 mmol) en dioxano (74,4 ml) durante 45 minutos y la reacción se llevó a reflujo durante 18 horas. La mezcla se enfrió a 22°C, las sales se separaron por filtración y el disolvente se evaporó. El aceite en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de EtOAc/hexano) proporcionando 2,56 g (49%) (rendimiento combinado sobre las etapas e) y f)) del compuesto del subtítulo. MS: ESI (positivo): 228 (M+H).

g) Hidrocloruro de 5,6,7,8-Tetrahidro-4H-furo[2,3-d]azepina

Una solución del producto de la etapa f) (2m56 mg, 11,3 mmol) en dicloroetanoanhidro (56 ml) se enfrió a 0°C, se trató con cloroformiato de 1-cloroetilo (6,11 ml, 56,4 mmol) y la reacción se calentó a 22°C durante 1 hora. La reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (50 ml). El NaHCO₃ saturado se volvió a extraer con CH₂Cl₂ y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron proporcionando un residuo aceitoso que se recogió en MeOH anhidro (150 ml) y se llevó a reflujo durante 1 hora. El MeOH se evaporó y el producto en bruto se trituroó con éter y se filtró proporcionando 1,71 g (87%) del compuesto del subtítulo. ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9,56 (br s, 2 H); 7,43 (d, J = 2 Hz, 1 H); 6,34 (d, J = 2 Hz, 1 H); 3,18-3,30 (br m, 4 H); 3,03-3,10 (br m, 2 H); 2,74-2,82 (br m, 2 H); MS: ESI (positivo): 138 (M+H).

h) Éster terc-butílico de ácido 4,5,7,8-Tetrahidro-furo[2,3-d]azepino-6-Carboxílico acid terc-butílico

Una solución del producto de la etapa g) (500 mg, 2,88 mmol) en acetona (7,2 ml) y agua (7,2 ml) se trató con NaHCO₃ (484 mg, 5,76 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (691 mg, 3,17 mmol) bajo agitación vigorosa durante 1 hora. El contenido se diluyó con H₂O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄) se concentró y se purificó mediante cromatografía (gradiente de EtOAc/hexano) proporcionando 643 mg (94%) del compuesto del subtítulo. MS: ESI (positivo): 238 (M+H).

i) 2-Bromo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-furo[2,3-d]azepina:

Una solución del producto de la etapa h) (50 mg, 0,21 mmol) en CHCl₃ (527 μl) y AcOH (527 μl) se trató con N-bromosuccinimida (38,1 mg, 0,21 mmol) a 22°C. Después de 1 hora, el contenido se vertió en NaHCO₃ saturado y se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (1 x 5 ml), se secó (MgSO₄) y se purificó mediante TLC preparativa (80% de hexanos: 20% de EtOAc) proporcionando éster terc-butílico de ácido 2-bromo-4,5,7,8-tetrahidro-furo[2,3-d]azepino-6-Carboxílico que se trató directamente con HCl 4M en dioxano (2 ml). El dioxano se evaporó y el residuo se disolvió en MeOH y se purificó mediante LC/MS preparativa proporcionando 1,3 mg del compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6,08 (s, 1 H); 3,02-3,07 (m, 4 H); 2,89-2,92 (m, 2 H); 2,57-2,70 (m, 3 H); MS: ESI (positivo): 216, 218 (M+H).

El siguiente procedimiento se utilizó para evaluar compuestos representativos de la presente invención como agonistas de receptores 5 HT₂C. Los resultados de este ensayo se exponen en la Tabla 1.

Cultivo celular

Isoforma VNV: HEK 293 EBNA que expresa el receptor 5HT₂C humano (Bums et al., NATURE 387:30308, 1997) se hicieron crecer en DMEM que contenía 10% de FDS dializado, 9 μg/ml de blasticidina a 37°C en atmósfera de 5% de CO₂.

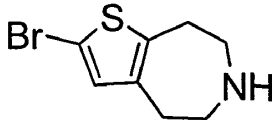
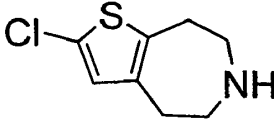
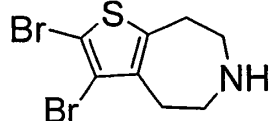
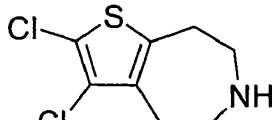
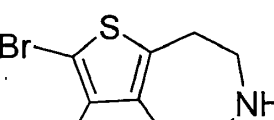
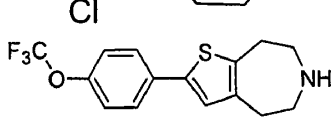
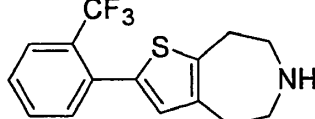
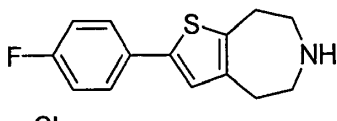
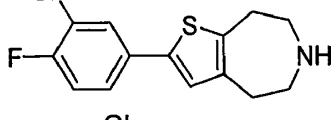
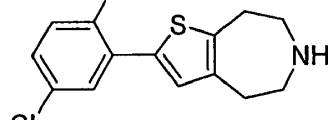
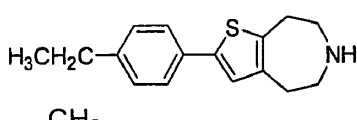
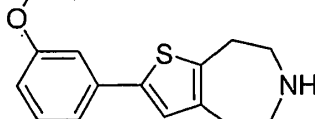
Movilización de calcio

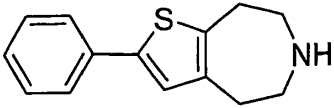
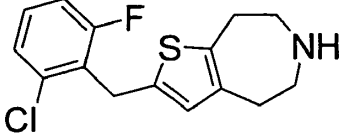
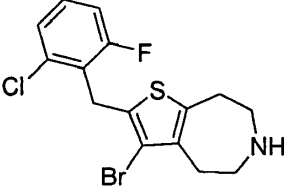
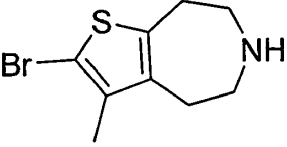
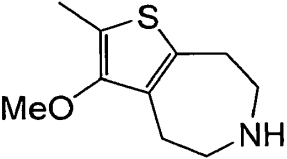
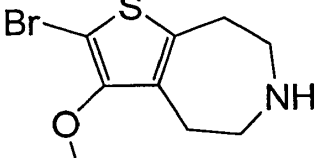
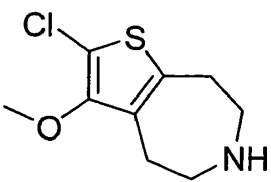
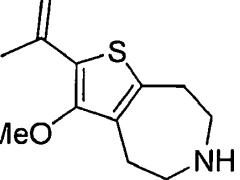
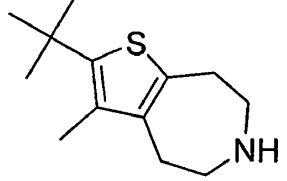
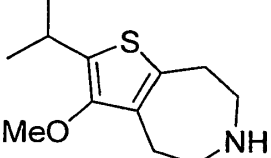
Células HEK 293 EBNA que expresan receptor 5HT_{2c} humano (2 x 104/pocillo) se sembraron en placas revestidas con colágeno de 384 pocillos negras y se incubaron durante una noche a 37°C en una atmósfera de 5% de CO₂/95%. Después de retirar el medio, las células fueron tratadas con tampón HBSS (NaCl 137 mM, KCl 5,4 mM, glucosa 5,5 mM, Hepes 20 mM, pH 7,5, MgCl₂ 2,1 mM, CaCl₂ 0,3 mM, MgSO₄ 0,02 mM, NaHCO₃ 3,0 mM y KH₂PO₄ 0,64 mM) que contenían el colorante Calcium 3 (Molecular Device, CA), probenecida 2,5 mM y ácido plurónico al 0,08% durante 60 minutos según las instrucciones del fabricante. Los compuestos fueron diluidos en tampón de Ringers de CsCl (CsCl 58,3 mM, KCl 5,4 mM, glucosa 5,5 mM, Hepes 20 mM, pH 7,5, MgCl₂ 2,1 mM, CaCl₂ 1,2 mM). Se utilizó 5 HT como testigo positivo. La velocidad de calcio inducido por ligandos y la fluorescencia consecuente se midieron en un dispositivo Fluorometric Imaging Plate Reader (FLIPR, Molecular Device, CA).

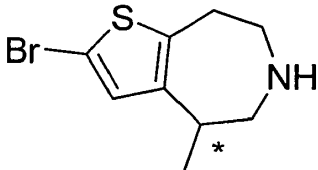
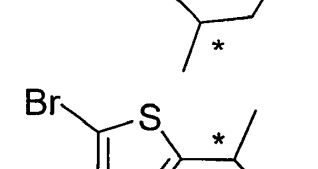
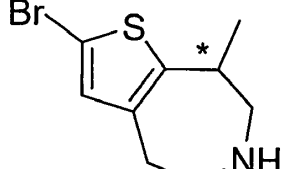
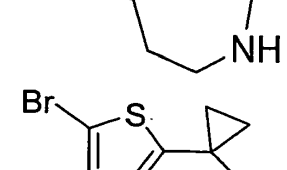
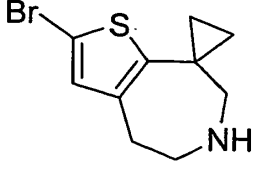
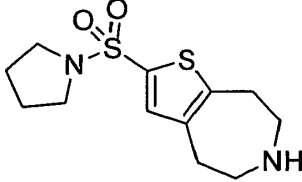
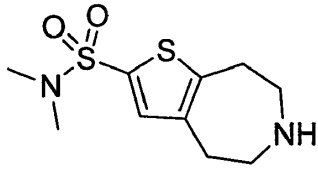
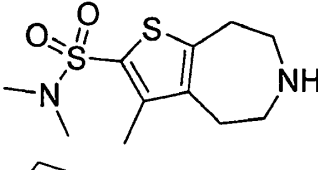
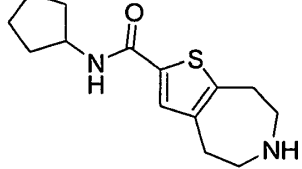
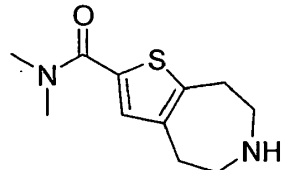
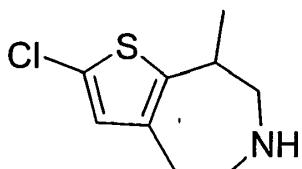
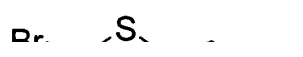
Análisis de datos

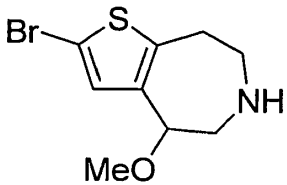
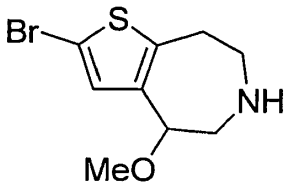
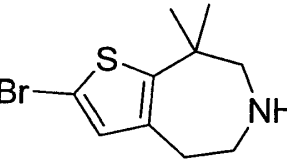
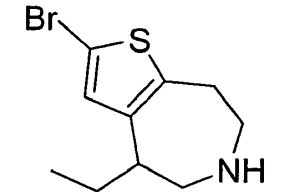
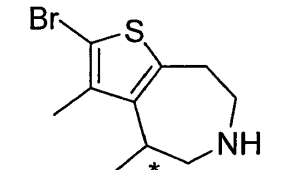
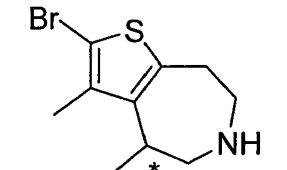
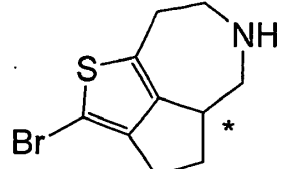
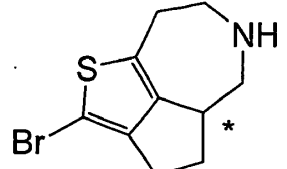
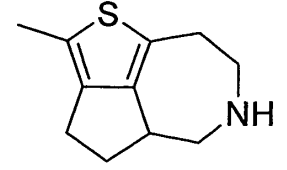
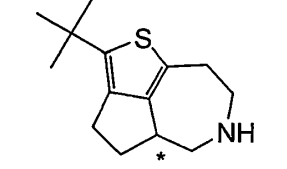
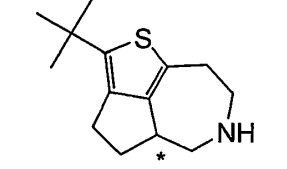
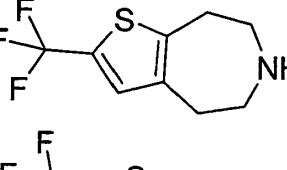
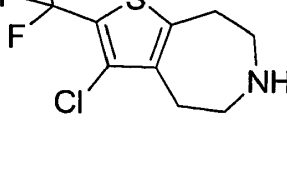
Todos los datos fueron analizados mediante un ajuste de curva de cuadrados mínimos no lineales usando el programa de ordenador Prism 4.0. La estimulación agonista de la fluorescencia inducida por calcio en FLIPR fue ajustada a la respuesta de dosis sigmoidal usando la ecuación $Y = \text{Inferior} + (\text{Superior} - \text{Inferior}) / (1 + 10^{-(\text{LogEC50} - X)})$, en la que X es el logaritmo de la concentración de compuestos e Y es la respuesta fluorescente.

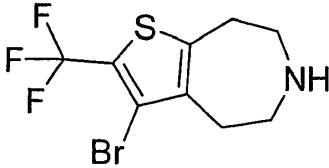
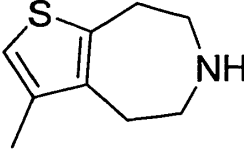
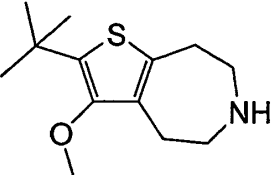
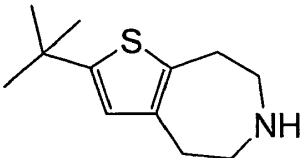
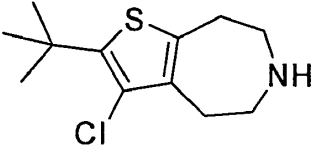
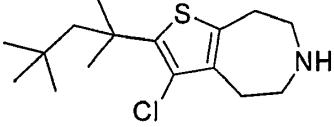
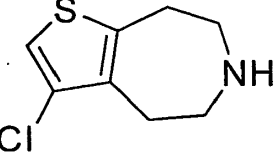
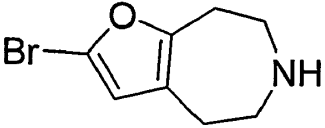
Tabla 1

Ejemplo número	Molécula	5-HT2c EC50 (hVSV, μM)
1		<0.01
2		<0.1
3		<0.01
4		<0.01
5		<0.01
6		>10
7		>10
8		<10
9		>10
10		>10
11		>10
12		<10

Ejemplo número	Molécula	5-HT2c EC50 (hVSV, μM)
13		<10
14		<1
15		<10
16		<0.01
17		<0.01
18		<0.01
19		<1
20		<0.01
21		<0.1
22		<0.01

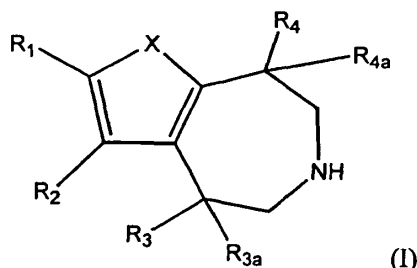
Ejemplo número	Molécula	5-HT2c EC50 (hVSV, μM)
23, Enantiomer 1		<0.1
23, Enantiomer 2		<0.1
24, Enantiomer 1		<0.1
24, Enantiomer 2		<0.1
25		<1
26		<0.01
27		<0.01
28		<0.01
29		<10
30		<1
31		<0.1
32, Enantiomer 1		<10

Ejemplo número	Molécula	5-HT2c EC50 (hVSV, μM)
32, Enantiomer 2		<0.1
33		<1
34		<10
35		<0.1
36, Enantiomer 1		>10
36, Enantiomer 2		<1
37, Enantiomer		<1<0.1
137, Enantiomer 2		<1<0.1
38		<1
39, Enantiomer 1		<0.1
39, Enantiomer 2		<0.01
40		<0.01
41		<0.1

Ejemplo número	Molécula	5-HT2c EC50 (hVSV, μM)
42	 <chem>C1=CC=C2C(S1)=C(C(F)(F)F)C(Br)=C2N3CCCCC3</chem>	<0.01
43	 <chem>CC1=CC=C2C(S1)=C(C)C=C2N3CCCCC3</chem>	<1
44	 <chem>CC(C)(C)C1=CC=C2C(S1)=C(OC)C=C2N3CCCCC3</chem>	<0.01
45	 <chem>CC(C)(C)C1=CC=C2C(S1)=C(C)C=C2N3CCCCC3</chem>	<0.1
46	 <chem>CC(C)(C)C1=CC=C2C(S1)=C(Cl)C=C2N3CCCCC3</chem>	<0.1
47	 <chem>CC(C)(C)CC(C)(C)C1=CC=C2C(S1)=C(Cl)C=C2N3CCCCC3</chem>	<10
48	 <chem>ClC1=CC=C2C(S1)=C(C)C=C2N3CCCCC3</chem>	<10
49	 <chem>Brc1cc2c(c1)oc3c2ncccc3</chem>	<1

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



5

en la que:

X es S;

10

R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₈, alquil C₁₋₈-arilo, alquil C₁₋₈-heteroarilo, alquenilo C₂₋₈, perhaloalquilo, CN, OR₅, SR₅, N(R₅)₂, CON(R₅)₂, NR₅COR₅, NR₅CO₂R₅, SO₂N(R₅)₂, NR₅SO₂R₅, arilo y heteroarilo, en que dicho arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados entre alquilo, halógeno y alcoxi;

15

R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C₁₋₈, alquil C₁₋₈-arilo, alquil C₁₋₈-heteroarilo, alquenilo C₂₋₈, perhaloalquilo, CN, OR₅, SR₅, N(R₅)₂, CON(R₅)₂, NR₅COR₅, NR₅CO₂R₅, SO₂N(R₅)₂, NR₅SO₂R₅, arilo y heteroarilo, en que dichos arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados entre alquilo, halógeno y alcoxi;

20

R₃ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₈, alquil C₁₋₈-arilo, alquil C₁₋₈-heteroarilo, -CH₂-O-alquilo C₁₋₈, -CH₂-OH, -COO-alquilo C₁₋₈, -CON(R₅)₂ y arilo;

25

R_{3a} es H o R₃ y R_{3a} tomados conjuntamente son -CH₂-CH₂- o

R₂ y R₃ forman un anillo de 5 ó 6 miembros;

R₄ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₈, alquil C₁₋₈-arilo, alquil C₁₋₈-heteroarilo, OR₅, -CH₂-O-alquilo C₁₋₈, -CH₂OH, -COO-alquilo C₁₋₈ y -CON(R₅)₂;

30

R_{4a} es H o R₄ y R_{4a} tomados conjuntamente son -CH₂-CH₂-; y

R₅ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₈, alquil C₁₋₈-arilo, alquil C₁₋₈-heteroarilo, arilo, heteroarilo y perhaloalquilo;

35

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el cual:

40

X es S;

R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₈, OR₅, SO₂N(R₅)₂ y perhaloalquilo;

45

R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₈ y OR₅, o conjuntamente con R₃ forma un anillo de 5 miembros;

R₃ es hidrógeno o alquilo C₁₋₈;

R_{3a} es hidrógeno;

50

R₄ es hidrógeno o alquilo C₁₋₈;

R_{4a} es hidrógeno; y

55

R₅ hidrógeno o alquilo C₁₋₈;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 5 2-Bromo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
 2-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
 2,3-Dibromo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
- 10 2,3-Dicloro-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
 2-Bromo-3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
 2-cloro-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
- 15 2,3-Dicloro-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-tieno[2,3-d]azepina;
 2-(4-Fluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
- 20 2-(2,5-Difluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
 2-(5-Fluoro-2-metoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
 2-(3,4,5-Trimetoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
- 25 2-(4-Etoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
 2-(3-Metoxi-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
- 30 2-Fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
 2-Naftaleno-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
 2-Naftaleno-2-il-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
- 35 2-(2,6-Difluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
 3-(2,6-Difluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
- 40 2-(2-Cloro-6-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
 3-Bromo-2-(2-cloro-6-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
- 45 2-Bromo-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
 2-Bromo-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
 2-Bromo-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
- 50 2-Bromo-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
 Dimetilamida de ácido 5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepino-2-sulfónico;
 Dimetilamida de ácido 3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepino-2-sulfónico;
- 55 2-Bromo-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-3H-1-tia-6-aza-ciclopenta[cd]azuleno;
 2-Metil-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-3H-1-tia-6-aza-ciclopenta[cd]azuleno;
- 60 2-Trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
 3-Bromo-2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina; y
 2-terc-Butil-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;
- 65 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en:

2,3-Dicloro-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;

5 2-Bromo-3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;

2-Bromo-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;

10 2-Bromo-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;

2-Bromo-4-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;

15 2-Bromo-8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;

5,6,7,8-Tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepino-2-sulfónico acid dimetilamida;

3-Metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepino-2-sulfónico acid dimetilamida;

20 2-Bromo-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-3H-1-tia-6-aza-ciclopenta[cd]azuleno;

2-Metil-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-3H-1-tia-6-aza-ciclopenta[cd]azuleno;

2-Trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;

25 3-Bromo-2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina; y

2-terc-Butil-3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;

30 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5. Un compuesto, seleccionado entre el grupo que consiste en:

2-Cloro-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;

35 (R,S)-2-Bromo-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;

2-Bromo-8,8-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;

40 3-Metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;

3-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;

2-(Pirrolidino-1-sulfonil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;

45 2-(2-Fluoro-bifenil-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina;

3-(2,6-Difluoro-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepina; and

50 5,6,7,8-Tetrahidro-4H-tieno[2,3-d]azepino-3-carboxílico acid etilo ester;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

6. Una composición farmacéutica, que comprende al menos un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

7. Uno o más compuestos de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, para ser usados en el tratamiento de una enfermedad, trastorno y/o estado seleccionado entre obesidad, depresión, esquizofrenia, ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo, adicción, trastornos de pánico, trastornos del sueño, migraña, diabetes de tipo II, epilepsia, fobias y síndromes psiquiátricos.

60