

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 431 279**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/5517 (2006.01)

A61P 5/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2009 E 09752380 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2013 EP 2370441**

54 Título: **Arilciclohexiléteres de dihidro-tetraazabenzozulenos para uso como antagonistas del receptor V1A de la vasopresina**

30 Prioridad:

28.11.2008 EP 08170188

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

25.11.2013

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

SCHNIDER, PATRICK

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 431 279 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

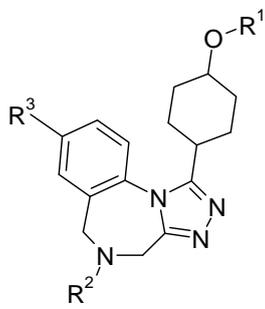
Arilciclohexiléteres de dihidro-tetraazabenzozulenos para uso como antagonistas del receptor V1A de la vasopresina.

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

Ámbito técnico

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

En particular, la presente invención se refiere a derivados de arilciclohexiléteres de dihidro-tetraazabenzozuleno de la fórmula I



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

Técnica anterior

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

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

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

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

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

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

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

La WO 2005/068466 y la WO 2006/021882 describen antagonistas de vasopresina que carecen del presente grupo ciclohexilo.

Descripción detallada de la invención

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

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

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

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

El término "alquilo", solo o en combinación con otros grupos, se emplea aquí para indicar un resto hidrocarburo saturado, es decir, alifático, que incluye tanto las cadenas lineales como las ramificadas. Si no se especifica con detalle, los restos "alquilo" indican grupos de 1 a 12 átomos de carbono, por ejemplo "alquilo C₁₋₁₂". "Alquilo C₁₋₄" indica restos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y "alquilo C¹⁻⁷" indica restos alquilo de 1 a 7 átomos de carbono.

Son ejemplos de "alquilo" el metilo, etilo, propilo, isopropilo (i-propilo), n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, tert-butilo y similares. Son preferidos el metilo y el tert-butilo.

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

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

10 El término "arilo", solo o en combinación con otros grupos, indica un resto hidrocarburo aromático cíclico monovalente, formado por un anillo aromático mono- o bicíclico. Los arilos preferidos son el fenilo y el naftilo. El arilo puede estar sin sustituir o sustituido del modo aquí descrito.

El término "ciano" indica un grupo -CN.

15 El término "hidroxi" indica un grupo -OH.

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

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

25 El término "hidroxi-alquilo C_{1-n}" o "hidroxialquilo C_{1-n}" solo o en combinación con otros grupos indica un resto alquilo C_{1-n} ya definido antes, que tiene de 1 a n átomos de carbono, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del resto alquilo se ha reemplazado por un hidroxilo, es decir, un grupo OH. Un ejemplo de hidroxialquilo es el hidroxietilo.

35 Los términos "heteroarilo" y "heteroarilo de 5 ó 6 eslabones" solos o en combinación con otros grupos indican un anillo monocíclico aromático monovalente de 5 ó 6 eslabones, o un anillo bicíclico aromático monovalente de 9 ó 10 eslabones, que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son C. El heteroarilo monocíclico lleva con preferencia uno o dos heteroátomos y el heteroarilo bicíclico lleva con preferencia de uno a cuatro heteroátomos. Son preferidos los heteroarilos de 6 eslabones. Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a: piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo o pirazinilo. El heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido del modo aquí descrito.

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

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

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

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

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

65

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

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

Tabla 1: Abreviaturas

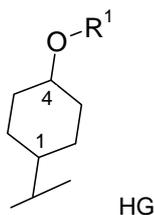
(BOC) ₂ O	dicarbonato de di-tert-butilo
CH ₂ Cl ₂	diclorometano
CS ₂ CO ₃	carbonato de cesio
CuI	yoduro de cobre (I)
DEAD	dicarboxilato de dietil-acetileno
DMAP	4-(dimetilamino)-piridina
DMF	N,N-dimetilformamida
EDTA	etilenodiamina-tetraacetato
EI	ionización de electrones
Et ₃ N	triethylamina
HEPES	ácido 4-(2-hidroxiethyl)-1-piperazinaetanosulfónico
HPLC	cromatografía de líquidos de alta eficacia
K ₂ CO ₃	carbonato potásico
reactivo de Lawesson	1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro de 2,4-bis(4-metoxifenilo)
MeOH	metanol
EM	espectroscopía de masas
NaOH	hidróxido sódico
n-BuOH	n-butanol
RMN	resonancia magnética nuclear
PPh ₃	trifenilfosfina
RNA	ácido ribonucleico
RT	temperatura ambiente
RT-PCR	reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa inversa
SOCl ₂	cloruro de tionilo
T-BuOK	tert-butanolato potásico
THF	tetrahidrofurano
Tris	aluminio-tris(8-hidroxiquinolina)
ZnBr ₂	bromuro de cinc

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

Los compuestos de la fórmula I pueden contener átomos de carbono asimétricos. Por consiguiente, la presente invención abarca todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la fórmula I, incluidos todos los enantiómeros y mezclas de los mismos, es decir, sus isómeros ópticos individuales y las mezclas de los mismos.

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

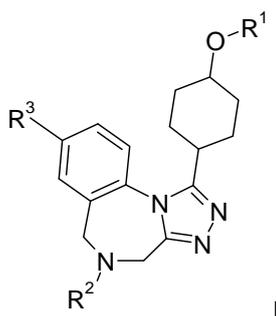
Esto se aplica en particular al grupo de cabeza (HG) arilciclohexiléter de los compuestos de la fórmula I, a saber:



en la que por lo menos los átomos de carbono 1 y 4 son átomos de carbono asimétricos y R1 podría contener además átomos de carbono asimétricos. Se da por supuesto que la presente invención incluye todos los estereoisómeros individuales de los grupos de cabeza y las mezclas de los mismos.

5

En detalle, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I



en la que

10 R¹ es arilo o heteroarilo, sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes elegidos con independencia entre A;

R² es H,
 alquilo C₁₋₁₂, sin sustituir o sustituido por uno o más OH, halógeno, ciano o alcoxi C₁₋₁₂, -(CH₂)_q-R^a, en el que R^a es fenilo o un heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, cada uno de ellos está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes elegidos con independencia entre A,
 15 -(CH₂)_rNRⁱRⁱⁱ,
 -C(O)-alquilo C₁₋₁₂, dicho alquilo C₁₋₁₂ está sin sustituir o sustituido por uno o más OH, halógeno, ciano o alcoxi C₁₋₁₂,
 -C(O)(CH₂)_qOC(O)-alquilo C₁₋₁₂,
 -C(O)(CH₂)_qNRⁱRⁱⁱ,
 20 -C(O)O-alquilo C₁₋₁₂, dicho alquilo está sin sustituir o sustituido por uno o más OH, halógeno, ciano o alcoxi C₁₋₁₂,
 -S(O)₂-alquilo C₁₋₁₂,
 -S(O)₂NRⁱRⁱⁱ, Rⁱ y Rⁱⁱ con independencia entre sí son H, alquilo C₁₋₁₂, o junto con el nitrógeno, al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre N, O y S, dicho heterocicloalquilo está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes elegidos con independencia entre B,

q es el número 1, 2, 3 ó 4,

r es el número 2, 3 ó 4,

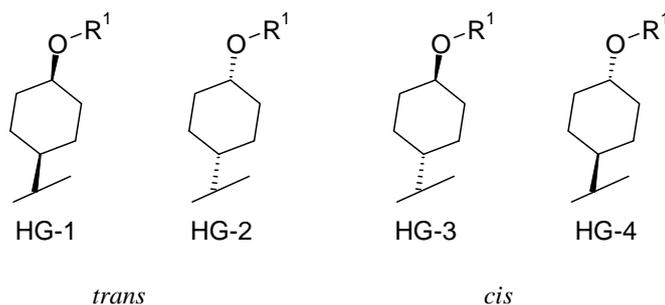
30 A es halógeno, ciano, OH, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halo-alcoxi C₁₋₇ o hidroxi-alquilo C₁₋₇,

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

R³ es Cl o F,

35 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En particular, estos grupos de cabeza HG son



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

- 5 En ciertas formas de ejecución, A es halógeno, ciano, OH, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halo-alcoxi C₁₋₇ o hidroxi-alquilo C₁₋₇.

En ciertas formas de ejecución, A es halógeno, ciano, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇ o alcoxi C₁₋₇.

- 10 En ciertas formas de ejecución, R¹ es arilo o heteroarilo, sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes elegidos con independencia entre A; y A tiene el significado definido anteriormente.

- 15 En ciertas formas de ejecución, R¹ es un resto hidrocarburo aromático cíclico monovalente formado por un anillo aromático mono- o bicíclico, un anillo aromático monocíclico monovalente de 5 ó 6 eslabones o aromático bicíclico monovalente de 9 ó 10 eslabones que tiene de uno a cuatro heteroátomos en el anillo, elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son C, cada uno de ellos está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes elegidos con independencia entre A; y A tiene el significado definido anteriormente.

- 20 En ciertas formas de ejecución, R¹ es fenilo, naftilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo o pirazinilo, cada uno de ellos está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes elegidos con independencia entre A; y A tiene el significado definido anteriormente.

- 25 En ciertas formas de ejecución, R¹ es fenilo, naftilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo o pirazinilo, cada uno de ellos está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes elegidos con independencia entre metilo, t-butilo, Cl, F, trifluorometilo, metoxi y ciano.

En ciertas formas de ejecución, R¹ es un resto hidrocarburo aromático cíclico monovalente formado por un anillo aromático monocíclico.

- 30 En ciertas formas de ejecución, R¹ es naftilo, fenilo, pirazinilo, piridazinilo, piridinilo o pirimidinilo.

En ciertas formas de ejecución, R¹ es fenilo o piridinilo.

- 35 En ciertas formas de ejecución, R¹ es fenilo, 4-fluor-fenilo, 4-cianofenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 3-cloro-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 3-ciano-fenilo, 3-metil-fenilo, 3-t-butil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 2-fluor-fenilo, 2-ciano-fenilo, 2-metil-fenilo, 3,5-difluor-fenilo, naft-2-ilo, naft-1-ilo, piridin-3-ilo, 5-cloro-piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, 6-cloro-piridin-2-ilo, 3-fluor-piridin-2-ilo, 5-fluor-piridin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo, 2,6-dimetil-pirimidin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirazin-2-ilo, piridin-4-ilo o piridazin-3-ilo.

- 40 En ciertas formas de ejecución, R¹ es fenilo, 4-fluor-fenilo, 4-cianofenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 3-cloro-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 3-ciano-fenilo, 3-metil-fenilo, 3-t-butil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 2-fluor-fenilo, 2-ciano-fenilo, 2-metil-fenilo, 3,5-di-fluor-fenilo, naft-2-ilo, naft-1-ilo, piridin-3-ilo, 5-cloro-piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, 6-cloro-piridin-2-ilo, 2,6-di-metil-pirimidin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirazin-2-ilo, piridin-4-ilo o piridazin-3-ilo.

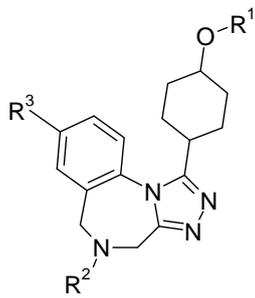
- 45 En ciertas formas de ejecución, R² tiene el significado definido anteriormente.

- 50 En ciertas formas de ejecución, R² es H. Por tanto, forma una base libre o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable por reacción con un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo con el ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

En ciertas formas de ejecución, R² es alquilo C₁₋₁₂, sin sustituir o sustituido por uno o más OH, halógeno, ciano o alcoxi C₁₋₁₂. En ciertas formas de ejecución, R² es alquilo C₁₋₁₂, sin sustituir o sustituido por uno o más OH.

- 5 En ciertas formas de ejecución, R^2 es $-(CH_2)_q-R^a$, en el que R^a es fenilo o un heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, cada uno de ellos está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes elegidos con independencia entre A, y A tiene el significado definido anteriormente y q es el número 1, 2, 3 ó 4, con preferencia el 1. En ciertas formas de ejecución, R^2 es $-(CH_2)_q-R^a$, en el que R^a es fenilo o un heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, cada uno de ellos está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes elegidos con independencia entre A, y A es halógeno, ciano, OH, alquilo C_{1-7} , halo-alquilo C_{1-7} o alcoxi C_{1-7} ; y q es el número 1, 2, 3 ó 4, con preferencia el 1. En ciertas formas de ejecución, R^2 es $-(CH_2)_q-R^a$, en el que R^a es fenilo o un heteroarilo de 5 ó 6 eslabones y q es el número 1, 2, 3 ó 4, con preferencia el 1. En ciertas formas de ejecución, R^2 es $-CH_2$ -piridinilo o bencilo, con preferencia $-CH_2$ -piridin-2-ilo.
- 10 En ciertas formas de ejecución, R^2 es $-C(O)$ -alquilo C_{1-12} , dicho alquilo está sin sustituir o sustituido por uno o más OH, halógeno, ciano o alcoxi C_{1-12} . En ciertas formas de ejecución, R^2 es $-C(O)$ -alquilo C_{1-12} .
- 15 En ciertas formas de ejecución, R^2 es $-C(O)(CH_2)_qNR^iR^{ii}$, en el que q es el número 1, 2, 3 ó 4, con preferencia el 1, y en el que R^i y R^{ii} con independencia entre sí son H, alquilo C_{1-12} , o junto con el nitrógeno, al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre N, O y S, dicho heterocicloalquilo está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes elegidos con independencia entre B, y B es oxo, halógeno, OH, alquilo C_{1-7} o alcoxi C_{1-7} . En ciertas formas de ejecución, R^2 es $C(O)(CH_2)_qNR^iR^{ii}$, en el que q es el número 1, 2, 3 ó 4, con preferencia el 1, y en el que R^iR^{ii} con independencia entre sí son H o alquilo C_{1-12} , con preferencia alquilo C_{1-12} .
- 20 En ciertas formas de ejecución, R^2 es $-C(O)O$ -alquilo C_{1-12} , dicho alquilo está sin sustituir o sustituido por uno o más OH, halógeno, ciano o alcoxi C_{1-12} . En ciertas formas de ejecución, R^2 es $-C(O)O$ -alquilo C_{1-12} .
- 25 En ciertas formas de ejecución, R^2 es $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-12} .
- En ciertas formas de ejecución, R^2 es $-S(O)_2NR^iR^{ii}$, en el que R^i y R^{ii} con independencia entre sí son H, alquilo C_{1-12} , o junto con el nitrógeno, al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos entre N, O y S, dicho heterocicloalquilo está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes elegidos con independencia entre B, y B es oxo, halógeno, OH, alquilo C_{1-7} o alcoxi C_{1-7} . En ciertas formas de ejecución, R^2 es $-S(O)_2NR^iR^{ii}$, en el que R^i y R^{ii} con independencia entre sí son H o alquilo C_{1-12} , con preferencia alquilo C_{1-12} .
- 30 En ciertas formas de ejecución, R^2 es
- 35 H,
alquilo C_{1-12} sin sustituir o sustituido por uno o más OH o F,
 $-(CH_2)_q-R^a$, en el que R^a es fenilo o un heteroarilo de 5 ó 6 eslabones y q es el número 1, 2, 3 ó 4, con preferencia el 1,
 $-C(O)$ -alquilo C_{1-12} ,
40 $-C(O)(CH_2)_qNR^iR^{ii}$, en el que R^i y R^{ii} con independencia entre sí son H o alquilo C_{1-12} , con preferencia alquilo C_{1-12} , y q es el número 1, 2, 3 ó 4, con preferencia el 1,
 $-C(O)O$ -alquilo C_{1-12} ,
 $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-12} , o
45 $-S(O)_2NR^iR^{ii}$, en el que R^i y R^{ii} con independencia entre sí son H o alquilo C_{1-12} , con preferencia alquilo C_{1-12}
- En ciertas formas de ejecución, R^2 es
- 50 H,
alquilo C_{1-12} sin sustituir o sustituido por uno o más OH,
 $-(CH_2)_q-R^a$, en el que R^a es fenilo o un heteroarilo de 5 ó 6 eslabones y q es el número 1, 2, 3 ó 4, con preferencia el 1,
 $-C(O)$ -alquilo C_{1-12} ,
 $-C(O)(CH_2)_qNR^iR^{ii}$, en el que R^i y R^{ii} con independencia entre sí son H o alquilo C_{1-12} , con preferencia alquilo C_{1-12} , y q es el número 1, 2, 3 ó 4, con preferencia el 1,
55 $-C(O)O$ -alquilo C_{1-12} ,
 $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-12} , o
 $-S(O)_2NR^iR^{ii}$, en el que R^i y R^{ii} con independencia entre sí son H o alquilo C_{1-12} , con preferencia alquilo C_{1-12} .
- 60 En ciertas formas de ejecución, R^2 es 2-hidroxi-etilo, 2-fluor-etilo, 2,2-difluor-etilo, $-C(O)CH_2N(Me)_2$, $-C(O)$ metilo, $-CH_2$ -piridin-2-ilo, $-COO$ -t-butilo, H, i-propilo, metilo,
 $-S(O)_2$ metilo o $-S(O)_2N$ (metilo) $_2$.
- En ciertas formas de ejecución, R^2 es 2-hidroxi-etilo, $-C(O)CH_2N(Me)_2$, $-C(O)$ metilo, $-CH_2$ -piridin-2-ilo, $-COO$ -t-butilo, H, i-propilo, metilo, $-S(O)_2$ metilo o $-S(O)_2N$ (metilo) $_2$.
- 65 En cierta forma de ejecución, R^3 es Cl o F. En cierta forma de ejecución, R^3 es Cl.

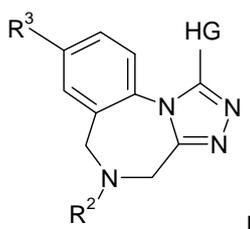
En cierta forma de ejecución de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula I



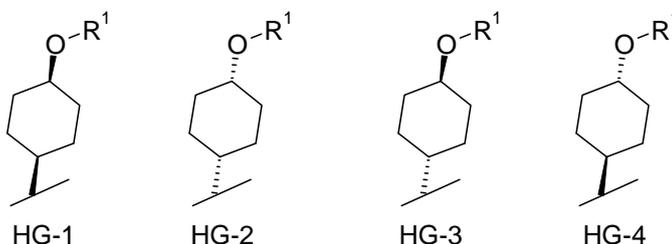
en la que

- 5 R¹ es un resto hidrocarburo aromático cíclico monovalente formado por un anillo aromático mono- o bicíclico, un anillo aromático monocíclico monovalente de 5 ó 6 eslabones o aromático bicíclico monovalente de 9 ó 10 eslabones que contiene de uno a cuatro heteroátomos en el anillo, elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son C, cada uno de ellos está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes elegidos con independencia entre A;
- 10 R² es H, alquilo C₁₋₁₂ sin sustituir o sustituido por uno o más OH, -(CH₂)_q-Ra, en el que Ra es fenilo o un heteroarilo de 5 ó 6 eslabones y q es el número 1, 2, 3 ó 4, con preferencia el 1,
- 15 -C(O)-alquilo C₁₋₁₂, -C(O)(CH₂)_qNRⁱRⁱⁱ, en el que Rⁱ y Rⁱⁱ con independencia entre sí son H o alquilo C₁₋₁₂, con preferencia alquilo C₁₋₁₂, y q es el número 1, 2, 3 ó 4, con preferencia el 1,
- C(O)O-alquilo C₁₋₁₂, -S(O)₂-alquilo C₁₋₁₂, o -S(O)₂NRⁱRⁱⁱⁱ, en el que Rⁱ y Rⁱⁱ con independencia entre sí son H o alquilo C₁₋₁₂, con preferencia C₁₋₁₂, R³ es Cl o F,
- 20 A es halógeno, ciano, OH, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇ o alcoxi C₁₋₇, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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



- 25 en la que el HG se elige entre



- 30 y R¹, R² y R³ tienen los significados definidos anteriormente, incluidas todas las combinaciones de los mismos. Los ejemplos del compuesto según la invención se presentan en la parte experimental y en los siguientes ejemplos.

Tabla 2: estructuras de compuestos de ejemplos seleccionados

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

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
13		14		15	
16		17		18	
19		20		21	
22		23		24	

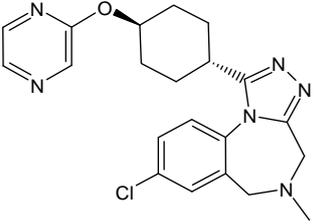
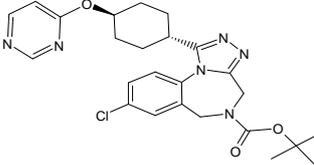
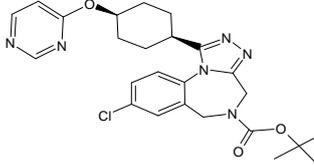
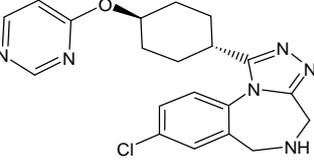
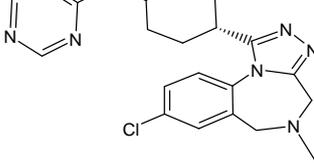
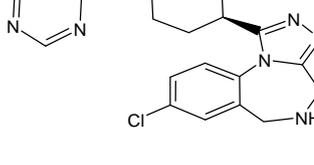
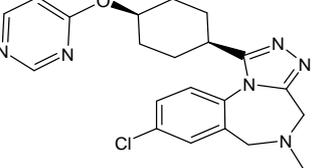
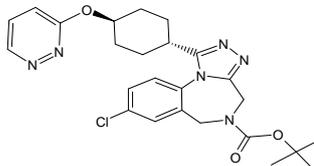
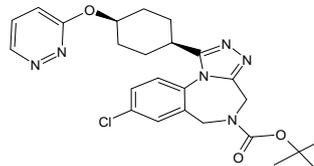
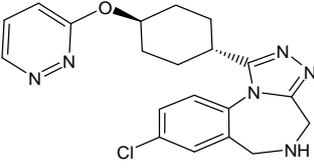
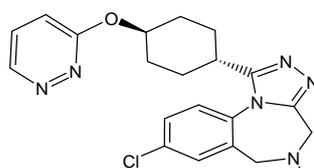
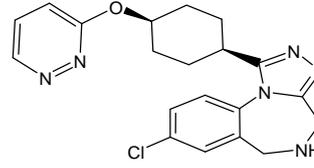
Ej.	Estructura	Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
25		26		27	
28		29		30	
31		32		33	
34		35		36	

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
37		38		39	
40		41		42	
43		44		45	
46		47		48	

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

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
61		62		63	
64		65		66	
67		68		69	
70		71		72	

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
73		74		75	
76		77		78	
79		80		81	
82		83		84	

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
85		86		87	
88	 HCl	89		90	 HCl
91		92		93	
94	 HCl	95		96	 HCl

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
97		98		99	
100		101		102	
103		104		105	
106		107		108	
109		110		111	

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

- trans-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno, clorhidrato,
trans-8-cloro-5-metil-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
5 trans-1-[8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-il]-etanona,
trans-8-cloro-5-metanosulfonil-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
trans-2-[8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-il]-etanol,
trans-8-cloro-5-isopropil-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
dimetilamida del ácido trans-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-sulfónico,
10 trans-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5-piridin-2-ilmetil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
trans-1-[8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-il]-2-dimetilamino-etanona,
trans-8-fluor-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-fluor-5-metil-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
cis-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
cis-8-cloro-5-metil-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
15 trans-8-cloro-1-[4-(4-fluor-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-1-[4-(4-fluor-fenoxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno, clorhidrato,
trans-8-cloro-1-[4-(4-fluor-fenoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(4-ciano-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
20 trans-4-[4-(8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-1-il)-ciclohexiloxi]-benzonitrilo,
trans-8-cloro-1-[4-(4-trifluorometil-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-1-[4-(3-cloro-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-1-[4-(3-cloro-fenoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
25 trans-8-cloro-1-[4-(3-metoxi-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-1-[4-(3-metoxi-fenoxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno, clorhidrato,
trans-8-cloro-1-[4-(3-metoxi-fenoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
trans-3-[4-(8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-1-il)-ciclohexiloxi]-benzonitrilo,
trans-8-cloro-1-(4-m-toliloxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-1-(4-m-toliloxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno, clorhidrato,
30 trans-8-cloro-5-metil-1-(4-m-toliloxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-1-[4-(3-tert-butil-fenoxi)-ciclohexil]-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-1-[4-(2-fluor-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-1-[4-(2-fluor-fenoxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno, clorhidrato,
35 trans-8-cloro-1-[4-(2-fluor-fenoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(2-ciano-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-2-[4-(8-cloro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-1-il)-ciclohexiloxi]-benzonitrilo, clorhidrato,
trans-2-[4-(8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-1-il)-ciclohexiloxi]-benzonitrilo,
40 trans-8-cloro-1-(4-o-toliloxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-5-metil-1-(4-o-toliloxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(3,5-difluor-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-1-[4-(3,5-difluor-fenoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(naftalen-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(naftalen-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
45 trans-8-cloro-1-[4-(piridin-3-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(piridin-3-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-piridin-3-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-piridin-3-iloxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
50 trans-8-cloro-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno, clorhidrato,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(6-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
55 trans-8-cloro-1-[4-(6-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno, clorhidrato,
trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(pirimidin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
cis-8-cloro-1-[4-(pirimidin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
60 trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(pirimidin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(pirazin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(pirazin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(pirimidin-4-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(pirimidin-4-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
65 trans-8-cloro-1-[4-(piridazin-3-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
cis-8-cloro-1-[4-(piridazin-3-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,

trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(piridazin-3-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 cis-8-cloro-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 cis-8-cloro-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 5 cis-8-cloro-5-metil-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(6-metil-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 10 trans-8-cloro-5-(2,2-difluor-etil)-1-[4-(6-metil-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo-
 [e]azuleno,
 trans-8-cloro-5-(2-fluor-etil)-1-[4-(5-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-5-etil-1-[4-(3-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-5-etil-1-[4-(5-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 15 trans-8-cloro-5-etil-1-[4-(6-metil-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno o
 trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(6-metil-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno.

Son compuestos más preferidos:

20 trans-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 trans-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno, clorhidrato,
 trans-8-cloro-5-metil-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-1-[8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-il]-etanona,
 trans-8-cloro-5-metanosulfonil-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
 25 trans-2-[8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-il]-etanol,
 trans-8-cloro-5-isopropil-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
 dimetilamida del ácido trans-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-sulfónico,
 trans-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5-piridin-2-ilmetil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
 trans-1-[8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-il]-2-dimetilamino-etanona,
 trans-8-fluor-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 30 trans-8-fluor-5-metil-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
 cis-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 cis-8-cloro-5-metil-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(4-fluor-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-carboxilato de tert-butilo,
 trans-8-cloro-1-[4-(4-fluor-fenoxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno, clorhidrato,
 35 trans-8-cloro-1-[4-(4-fluor-fenoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(4-ciano-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 trans-4-[4-(8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-1-il)-ciclohexiloxi]-benzonitrilo,
 trans-8-cloro-1-[4-(4-trifluorometil-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-
 butilo,
 40 trans-8-cloro-1-[4-(3-cloro-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-carboxilato de tert-butilo,
 trans-8-cloro-1-[4-(3-cloro-fenoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(3-metoxi-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-carboxilato de tert-butilo,
 trans-8-cloro-1-[4-(3-metoxi-fenoxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
 45 trans-3-[4-(8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-1-il)-ciclohexiloxi]-benzonitrilo,
 trans-8-cloro-1-(4-m-toliloxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 trans-8-cloro-1-(4-m-toliloxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno, clorhidrato,
 trans-8-cloro-5-metil-1-(4-m-toliloxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-1-[4-(3-tert-butil-fenoxi)-ciclohexil]-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-bu-
 50 tilo,
 trans-8-cloro-1-[4-(2-fluor-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 trans-8-cloro-1-[4-(2-fluor-fenoxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno, clorhidrato,
 trans-8-cloro-1-[4-(2-fluor-fenoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(2-ciano-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-carboxilato de tert-butilo,
 55 trans-2-[4-(8-cloro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-1-il)-ciclohexiloxi]-benzonitrilo, clorhidrato,
 trans-2-[4-(8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-1-il)-ciclohexiloxi]-benzonitrilo,
 trans-8-cloro-1-(4-o-toliloxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-carboxilato de tert-butilo,
 trans-8-cloro-5-metil-1-(4-o-toliloxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(3,5-difluor-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-carboxilato de tert-butilo,
 60 trans-8-cloro-1-[4-(3,5-difluor-fenoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(naftalen-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-carboxilato de tert-butilo,
 trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(naftalen-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(piridin-3-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-carboxilato de tert-butilo,
 trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(piridin-3-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
 65 trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-piridin-3-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-carboxilato de tert-
 butilo,

trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-piridin-3-iloxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 trans-8-cloro-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno, clorhidrato,
 trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(6-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 trans-8-cloro-1-[4-(6-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno, clorhidrato,
 trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(pirimidin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 cis-8-cloro-1-[4-(pirimidin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(pirimidin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(pirazin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(pirazin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(pirimidin-4-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(pirimidin-4-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(piridazin-3-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 cis-8-cloro-1-[4-(piridazin-3-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo o
 trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(piridazin-3-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno.

Son especialmente preferidos el trans-8-cloro-5-metil-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y el trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno.

Es muy especialmente preferido el trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno.

Cierta forma de ejecución de la invención es un compuesto descrito en una cualquiera de las formas de ejecución, que puede obtenerse por un proceso descrito a continuación.

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

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

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

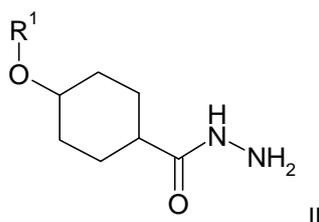
Cierta forma de ejecución de la invención es una composición farmacéutica que contiene un compuesto descrito en una cualquiera de las formas de ejecución.

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

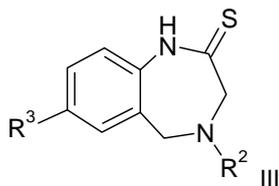
Cierta forma de ejecución de la invención es el uso de un compuesto descrito en una cualquiera de las formas de ejecución para la fabricación de un medicamento.

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

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

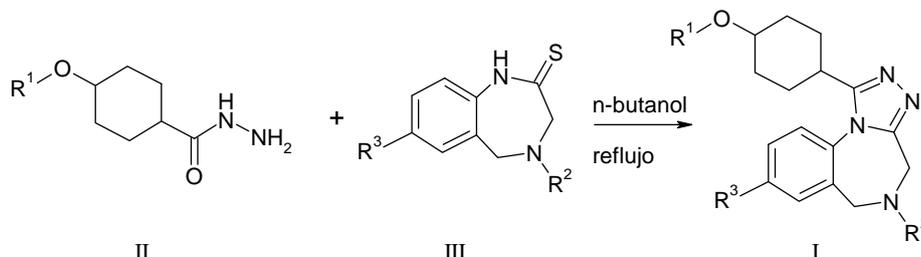


con un compuesto de la fórmula (III)



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

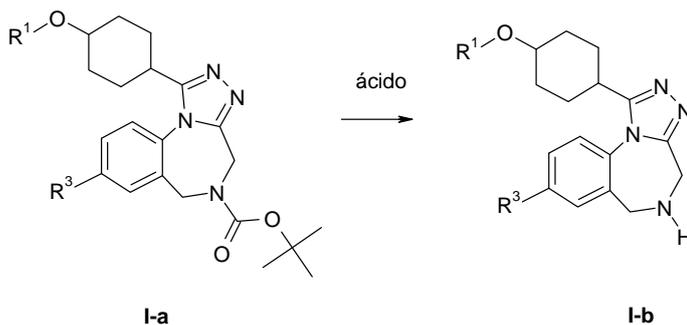
Los procesos se describen con mayor detalle en los siguientes esquemas y procedimientos generales de A a G.



Esquema 1: Esquema general A

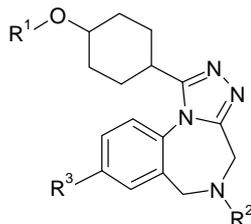
10 Los compuestos de la fórmula (I) pueden obtenerse por condensación térmica de un derivado hidrazida de la fórmula (II) y un derivado tiolactama de la fórmula (III). La síntesis de los compuestos de la fórmula (II) se representa en los siguientes esquemas generales D-G. Los compuestos de la fórmula (III) pueden obtenerse con arreglo al esquema general C que se describe a continuación. El esquema general A se ilustra seguidamente con mayor detalle con el

15 procedimiento general V.



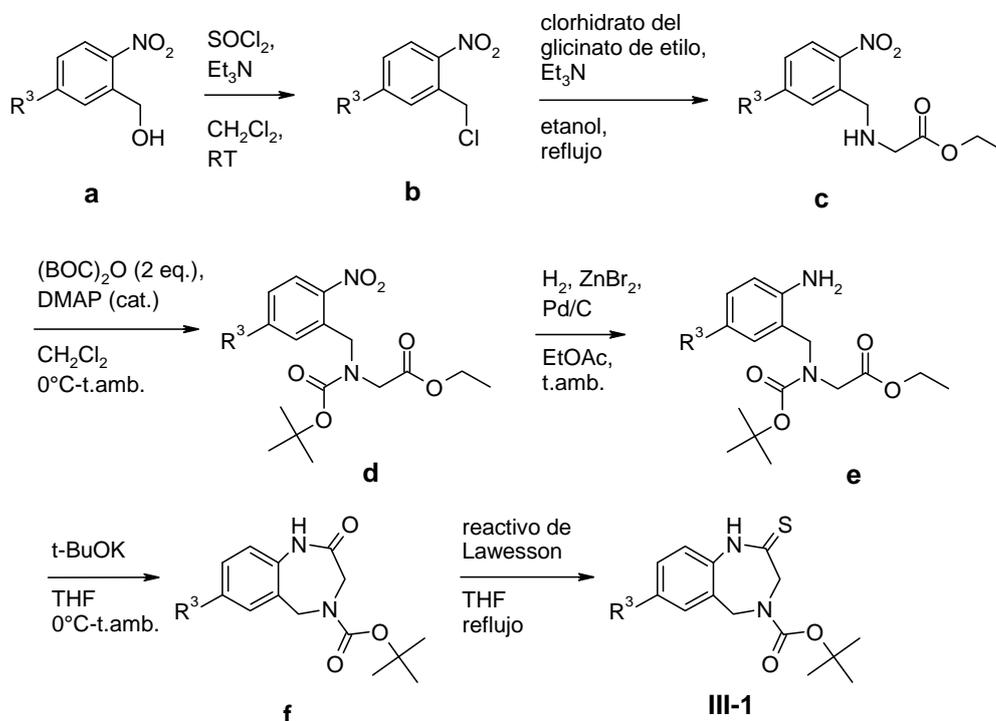
1) R'R''C(=O),
disolvente
2) agente reductor

o
R²-LG, base,
disolvente



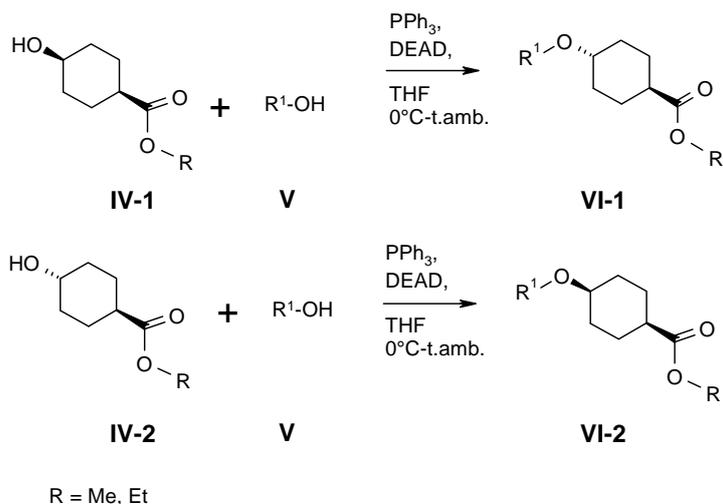
Esquema 2: Esquema general B

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



Esquema 3: Esquema general C

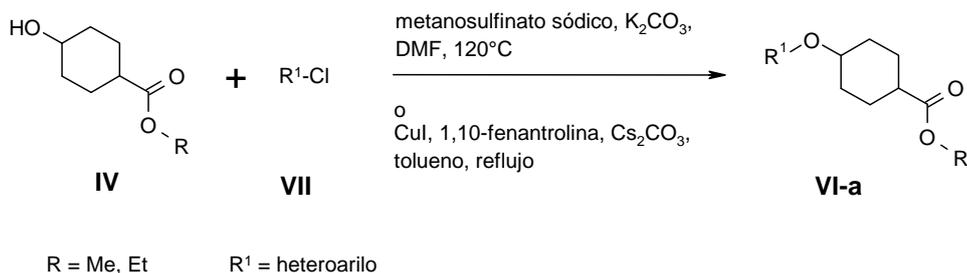
Los derivados tiolactama de la fórmula (III-1) (compuestos de la fórmula (III), en la que R^2 es tert-butoxicarbonilo) pueden obtenerse del modo siguiente: la transformación de un alcohol 2-nitrobenílico de la fórmula (a) en un cloruro de bencilo de la fórmula (b) puede efectuarse con un reactivo clorante,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



Esquema 4: Esquema general D

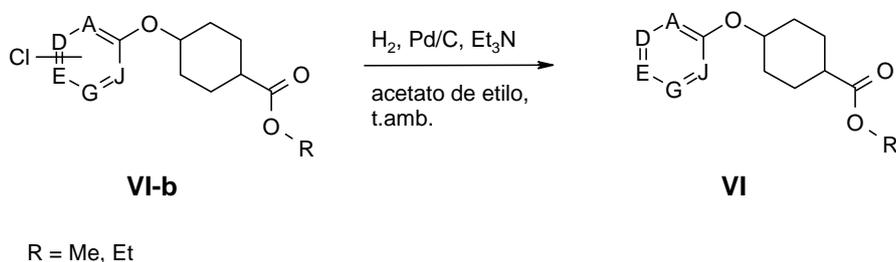
- 5 Por eterificación de un éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de la fórmula (IV) con un derivado fenol de la fórmula (V) en condiciones de reacción de Mitsunobu se obtiene un éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato de la fórmula (VI) por inversión de la configuración. De este modo se obtienen los ésteres trans-4-ariloxi-ciclohexanocarboxilatos de la fórmula (VI-1) a partir de un éster cis-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de la fórmula (IV-1), mientras que el éster cis-4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato de la fórmula (VI-2) se obtiene a partir de un éster trans-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de la fórmula (IV-2).

10



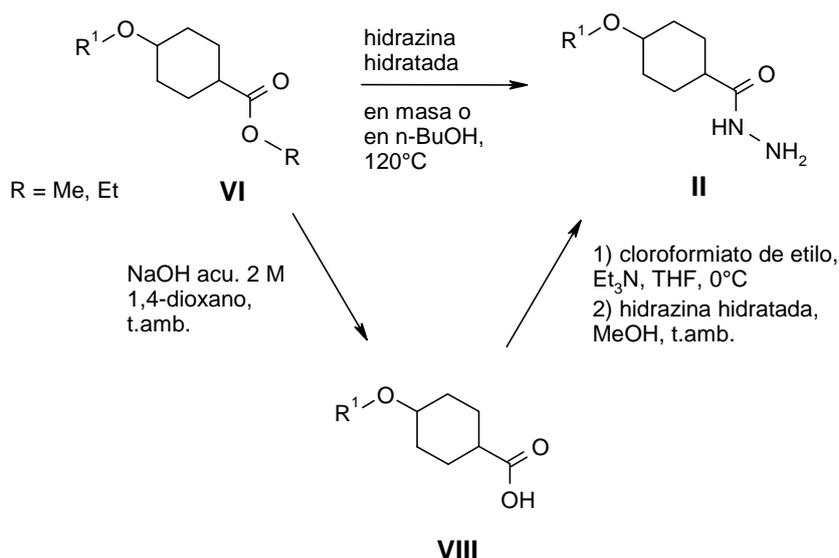
Esquema 5: Esquema general E

- 15 Los compuestos de la fórmula (VI-a) (compuestos de la fórmula (VI) en la que R¹ es heteroarilo) pueden obtenerse a partir de un éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de la fórmula (IV) y un cloruro de heteroarilo de la fórmula (VII) en presencia de una cantidad estequiométrica o catalíticamente suficiente de metanosulfonato sódico y una base, por ejemplo el carbonato potásico, en DMF a 120°C o en presencia de un sistema catalizador formado por el yoduro cuproso y la 1,10-fenantrolina y una base de tipo carbonato de cesio en tolueno a reflujo.



20 Esquema 6: Esquema general F

- Los compuestos de la fórmula (VI-b) (compuestos de la fórmula (VI), en la que R¹ está sustituido por Cl) pueden desclorarse en condiciones hidrogenolíticas, en presencia de paladio sobre carbón y trietilamina en acetato de etilo, a temperatura ambiente.



Esquema 7: Esquema general G

5 El éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato de la fórmula (VI) puede convertirse en un derivado hidrazida de la fórmula (II) por calentamiento con hidrazina hidratada. Como alternativa, el derivado éster de la fórmula (VI) puede hidrolizarse para formar el ácido carboxílico de la fórmula (VIII) empleando una mezcla bifásica de una solución acuosa de hidróxido sódico o potásico y un disolvente etéreo, por ejemplo el dioxano. Puede obtenerse un derivado hidrazida de la fórmula (II) activando un compuesto intermedio ácido de la fórmula (VIII), p.ej. con cloroformiato de etilo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo o un reactivo de condensación de péptidos y después condensándolo con hidrazina.

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

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

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

30 Ensayos farmacológicos

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

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

40 Se suspenden de nuevo 50 g de células en 30 ml de un tampón de lisis recién preparado y enfriado con hielo (50 mM HEPES, 1 mM EDTA, 10 mM dicloruro magnésico, ajustado a pH = 7,4 + cóctel completo de inhibidor de proteasa (Roche Diagnostics)). Se homogeneiza en el Polytron durante 1 min y se trata con ultrasonidos sobre hielo durante 2x 2 minutos con una intensidad del 80% (aparato de ultrasonidos de tipo Vibracell). Se centrifuga la mezcla resultante a 500 rpm y 4°C durante 20 min, se rechaza el culote y se centrifuga el líquido sobrenadante a 4°C y

43.000 g durante 1 hora (19.000 rpm). Se suspende de nuevo el culote en 12,5 ml de tampón de lisis + 12,5 ml de sucrosa del 20% y se homogeneiza en un Polytron durante 1-2 min. Se determina la concentración de proteína por el método de Bradford y se guardan partes alícuotas a -80°C hasta el momento del uso. Para los estudios de fijación se mezclan 60 mg de esferillas SPA de silicato de itrio (Amersham) con una parte alícuota de membrana en el tampón de fijación (50 mM Tris, 120 mM cloruro sódico, 5 mM cloruro potásico, 2 mM dicloruro cálcico, 10 mM dicloruro magnésico) durante 15 minutos con agitación. Se añaden a cada hoyo de una placa de 96 hoyos 50 µl de la mezcla de esferillas/membrana, después se añaden 50 µl de vasopresina-H3 4 nM (American Radiolabeled Chemicals). Para medir la fijación total se añaden 100 µl de tampón de fijación a los hoyos en cuestión, para la fijación no específica se añaden 100 µl de vasopresina 8,4 mM fría y para el compuesto a ensayar 100 µl de una serie de diluciones de cada compuesto en sulfóxido de dimetilo del 2 %. Se incuba la placa a temperatura ambiente durante 1 h, se centrifuga a 1000 g durante 1 min y se hace el recuento en un aparato Packard Top-Count. Se restan las cuentas de fijación no específica de cada hoyo y se normalizan los datos a la fijación específica máxima, que se establece en el 100%. Para calcular los valores de la IC50 se ajusta la curva empleando un modelo de regresión no lineal (XLfit) y se calcula el valor Ki con la ecuación de Cheng-Prussoff.

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

ej.	pKi (hV1a)						
1	8,49	20	8,11	47	8,92	74	7,95
2	8,36	22	8,05	48	9,10	75	8,55
3	8,80	23	8,04	49	8,15	79	8,59
4	8,85	26	8,38	51	8,43	80	7,90
5	8,77	28	8,51	52	8,46	82	8,26
6	8,80	29	8,33	54	8,41	83	8,39
7	8,77	30	8,48	55	8,03	85	8,12
8	8,70	31	8,68	57	8,24	86	8,46
9	8,74	34	8,57	61	8,82	89	7,91
10	8,68	35	8,31	63	8,34	92	8,62
11	8,26	36	8,12	64	8,02	93	8,10
13	8,27	37	8,77	66	8,04	95	8,04
14	8,03	38	7,74	67	8,48	98	8,52
16	8,54	43	8,21	68	8,21	101	8,04
17	8,43	44	8,47	69	8,96	105	8,24
18	8,02	45	8,44	70	8,04	110	7,29
19	8,51	46	8,54	72	8,62	111	8,48

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

20 Composiciones farmacéuticas

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

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

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

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

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y, obviamente, deberá ajustarse a los requisitos individuales de cada caso particular. En general, para el caso de la administración puede ser apropiada una dosis diaria de 10 a

1000 mg de un compuesto de general fórmula I por persona, aunque el límite superior podrá rebasarse si fuera necesario.

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

Los ejemplos de composiciones según la invención incluyen, pero no se limitan a los siguientes:

Ejemplo A

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

Tabla 4: composición posible de tableta

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

Procedimiento de fabricación

- 15
1. Se mezclan los ingredientes 1, 2, 3 y 4 y se granulan con agua purificada.
 2. Se secan los gránulos a 50°C.
 3. Se pasan los gránulos por un molino adecuado.
 4. Se añade el ingrediente 5 y se mezcla durante 3 minutos; se comprime en una prensa adecuada.

20 Ejemplo B-1

Se fabrican cápsulas de la composición siguiente:

Tabla 5: composición posible de ingredientes de una cápsula

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

25 Procedimiento de fabricación

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

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

Ejemplo B-2

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

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

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

5 Tabla 7: posible composición de cápsula de gelatina blanda

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

Procedimiento de fabricación

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

Ejemplo C

15 Se fabrican supositorios de la composición siguiente:

Tabla 8: composición posible de supositorio

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

20 Procedimiento de fabricación

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

Ejemplo D

Se fabrican soluciones inyectables de la composición siguientes:

Tabla 9: posible composición de solución inyectable

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

Procedimiento de fabricación

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

Ejemplo E

Se fabrican bolsitas de la composición siguiente:

5 Tabla 10: posible composición de bolsitas

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

Procedimiento de fabricación

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

Ejemplos

- 15 Se facilitan los siguientes ejemplos 1 – 97 para ilustrar la invención. No deberán tomarse como un límite del alcance de la invención, sino como meramente ilustrativos de la misma.

- 20 Compuestos intermedios éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de la fórmula (IV)
éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato 1 cis-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de metilo

- 25 Se calienta a reflujo durante una noche una solución del ácido cis-4-hidroxi-ciclohexanocarboxílico (10,0 g, 69,4 mmoles) y una cantidad catalíticamente suficiente de ácido sulfúrico concentrado en metanol (700 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se neutraliza con la adición de carbonato sódico sólido. Se agita la mezcla durante 30 min, se filtra y se concentra con vacío. Se tritura el residuo en acetato de etilo (150 ml). Se separan los sólidos por filtración. Se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el producto en bruto (10,3 g, 94%) en forma de aceite incoloro, que se emplea en los pasos siguientes sin más purificación. EM m/e = 159 (M+H⁺).

- 30 éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato 2 trans-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de metilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro en un rendimiento del 63% con arreglo al procedimiento descrito para la obtención del cis-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de metilo empleando el ácido trans-4-hidroxi-ciclohexanocarboxílico en lugar del ácido cis-4-hidroxi-ciclohexanocarboxílico. EM (EI) m/e = 159 (M⁺, 1%), 140 (M⁺-H₂O, 45%).

- 35 Compuestos intermedios éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato de la fórmula (VI)
Procedimiento general I

Esterificación en condiciones de Mitsunobu

- 40 A una solución de trifetilfosfina (1,2 eq.) en tetrahidrofurano seco (0,1 M) se le añade a 0°C el azodicarboxilato de dietilo (1,2 eq.). Pasados 20 min se añaden sucesivamente a 5°C un derivado fenol de la fórmula (V) (1,2 eq.) y una solución de un éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de la fórmula (IV) en tetrahidrofurano (1-3 M). Una vez finalizada la adición se retira el baño de enfriamiento, se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 3-18 h. Se evapora el disolvente y se disuelve el residuo en acetato de etilo. Se lava la solución de acetato de etilo con una o dos porciones de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico. Se extrae la fase acuosa con una o dos porciones de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash se obtiene el éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato de la fórmula (VI).

- 50 Procedimiento general II
arilación mediada por el metanosulfonato sódico

A una solución de un éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de la fórmula (IV) (1 eq.) y un derivado cloruro de heteroarilo (1 eq.) en N,N-dimetilformamida seca (1 M) se le añade sucesivamente el metanosulfonato sódico (85%, 0,25 - 1 eq.) y carbonato potásico (1,5 eq.). Una vez finalizada la adición, se agita la mezcla reaccionante a 120°C durante 3-18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se reparte la mezcla reaccionante entre éter de metilo y

tert-butilo y agua. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con una o dos porciones de éter de metilo y tert-butilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una o dos porciones de agua, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash se obtiene el éster 4-heteroariloxi-ciclohexanocarboxilato de la fórmula (VI-a).

- 5 Procedimiento general III
arilación catalizada con cobre
- 10 A una mezcla de yoduro cuproso (0,1 eq.), 1,10-fenantrolina (0,2 eq.) y un derivado cloruro de heteroarilo (1 eq.) en tolueno (2 M) se le añaden el éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de la fórmula (IV) (1 eq.) y carbonato de cesio (2 eq.). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 20 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se reparte la mezcla reaccionante entre acetato de etilo y agua. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con una o dos porciones de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una o dos porciones de una solución acuosa 0,5 N de cloruro de hidrógeno, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash se obtiene el éster 4-heteroariloxi-ciclohexanocarboxilato de la fórmula (VI-a).
- 15
- éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 1
trans-4-fenoxi-ciclohexanocarboxilato de metilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro en un rendimiento del 23% de acuerdo con el procedimiento general I.
fenol: fenol
éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: cis-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de metilo
EM m/e = 234 (M⁺).
- 20
- éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 2
cis-4-fenoxi-ciclohexanocarboxilato de metilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro en un rendimiento del 54% de acuerdo con el procedimiento general I.
fenol: fenol
- 25
- éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: trans-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de metilo
EM m/e = 234 (M⁺).
- 30
- éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 3
trans-4-(4-fluor-fenoxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite rosa en un rendimiento del 29% de acuerdo con el procedimiento general I.
fenol: 4-fluorfenol
éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: cis-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de metilo
EM m/e = 252 (M⁺).
- 35
- éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 4
trans-4-(4-ciano-fenoxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado de acuerdo con el procedimiento general I.
fenol: 4-hidroxibenzonitrilo
éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: cis-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de metilo
EM m/e = 260 (M+H⁺).
- 40
- éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 5
trans-4-(4-trifluormetil-fenoxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado de acuerdo con el procedimiento general I.
fenol: 4-trifluormetil-fenol
éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: cis-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de metilo
EM m/e = 303 (M+H⁺).
- 45
- éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 6
trans-4-(3-cloro-fenoxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro en un rendimiento del 38% de acuerdo con el procedimiento general I.
fenol: 3-clorofenol
éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: cis-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de metilo
EM m/e = 268 (M⁺).
- 50
- éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 7
trans-4-(3-metoxi-fenoxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite rosa en un rendimiento del 33% de acuerdo con el procedimiento general I.
fenol: 3-metoxifenol
- 55
- 60
- 65

- éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: cis-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de metilo
EM m/e = 265 (M+H⁺).
- 5 éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 8
trans-4-(3-ciano-fenoxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 29% de acuerdo con el
procedimiento general I.
fenol: 3-hidroxipiridina
- 10 éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: cis-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de metilo
EM m/e = 259 (M+H⁺).
- éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 9
trans-4-m-toliloxi-ciclohexanocarboxilato de metilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado de acuerdo con el procedimiento general I.
15 fenol: 3-metilfenol
éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: cis-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de metilo
EM m/e = 248 (M⁺).
- 20 éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 10
trans-4-(3-tert-butil-fenoxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado de acuerdo con el procedimiento general I.
fenol: 3-tert-butilfenol
25 éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: cis-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de metilo
EM m/e = 291 (M+H⁺).
- éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 11
trans-4-(3-trifluorometil-fenoxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado de acuerdo con el procedimiento general I.
30 fenol: 3-trifluorometilfenol
éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: cis-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de metilo
EM m/e = 302 (M+H⁺).
- 35 éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 12
trans-4-(2-fluor-fenoxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo
Se puede obtener el compuesto epigrafiado de acuerdo con el procedimiento general I.
fenol: 4-fluorfenol
éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: cis-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de metilo
- 40 éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 13
trans-4-(2-ciano-fenoxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido rosa en un rendimiento del 34% de acuerdo con el procedi-
miento general I.
fenol: 2-hidroxibenzonitrilo
45 éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: cis-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de metilo
EM m/e = 260 (M+H⁺).
- éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 14
trans-4-o-toliloxi-ciclohexanocarboxilato de metilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro en un rendimiento del 15% de acuerdo con el
procedimiento general I.
fenol: 2-metilfenol
50 éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: cis-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de metilo
EM m/e = 248 (M⁺).
- 55 éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 15
trans-4-(3,5-difluor-fenoxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento del 22% de acuerdo con el
procedimiento general I.
60 fenol: 3,5-difluorfenol
éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: cis-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de metilo
- éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 16
trans-4-(naftalen-2-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo
65 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo en un rendimiento del 20% de acuerdo con el
procedimiento general I.

- fenol: 2-naftol
éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: cis-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de metilo
EM m/e = 284 (M⁺).
- 5 éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 17
trans-4-(naftalen-1-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo en un rendimiento del 20% de acuerdo con el procedimiento general I.
fenol: 1-naftol
- 10 éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: cis-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de metilo
EM m/e = 284 (M⁺).
- éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 18
trans-4-(piridin-3-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo
15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 25% de acuerdo con el procedimiento general I.
fenol: 3-hidroxipiridina
éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: cis-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de metilo
EM m/e = 236 (M+H⁺).
- 20 éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 19
trans-4-(5-cloro-piridin-3-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento del 29% de acuerdo con el procedimiento general I.
- 25 Fenol: 3-cloro-5-hidroxipiridina
éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: cis-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de metilo
EM m/e = 270 (M+H⁺).
- 30 éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 20
trans-4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente rojo en un rendimiento del 36% de acuerdo con el procedimiento general I.
fenol: 2-hidroxipiridina
- 35 éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: cis-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de metilo
EM m/e = 236 (M+H⁺).
- éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 21
trans-4-(6-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado de acuerdo con el procedimiento general I.
- 40 fenol: 6-cloro-piridin-2-ol
éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: cis-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de metilo
EM m/e = 270 (M+H⁺).
- 45 éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 22
trans-4-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado de acuerdo con el procedimiento general I.
fenol: 5-cloro-piridin-2-ol
éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: cis-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de metilo
EM m/e = 270 (M+H⁺).
- 50 éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 23
trans-4-(2,6-dimetil-pirimidin-4-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo en un rendimiento del 32% de acuerdo con el procedimiento general I.
- 55 fenol: 2,4-dimetil-6-hidroxipirimidina
éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: cis-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de metilo
EM m/e = 265 (M+H⁺).
- 60 éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 24
cis/trans-4-(pirimidin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de etilo (1:2)
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo amarillo en un rendimiento del 24% de acuerdo con el procedimiento general III.
cloruro de heteroarilo: 2-cloropirimidina
éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: cis/trans-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de etilo (2:1)
- 65 EM m/e = 251 (M+H⁺).

- éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 25
 cis/trans-4-(pirazin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de etilo (1:1)
 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 15% de acuerdo con el procedimiento general II.
- 5 cloruro de heteroarilo: 2-cloropirazina
 éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: cis/trans-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de etilo (2:1)
 EM m/e = 251 (M+H⁺).
- éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 26
 cis/trans-4-(6-cloro-pirimidin-4-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de etilo (1:1)
- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro en un rendimiento del 38% de acuerdo con el procedimiento general III.
 cloruro de heteroarilo: 4,6-dicloropirimidina
 éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: cis/trans-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de etilo (2:1)
 EM m/e = 284 (M⁺).
- 15 éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 27
 cis/trans-4-(pirimidin-4-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de etilo (1:1)
 A una solución purgada con argón de cis/trans-4-(6-cloro-pirimidin-4-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de etilo (1:1) (1,05 g, 3,69 mmoles) y trietilamina (0,52 ml, 3,69 mmoles) en acetato de etilo (37 ml) se le añade paladio al 10% sobre carbón (0,078 g). Se purga la mezcla reaccionante con hidrógeno gas y se agita a temperatura ambiente durante 16 h en una atmósfera de hidrógeno gas. Se separan el catalizador y las sales amónicas por filtración con Decalite. Se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,92 g) en forma de aceite ligeramente amarillo en un rendimiento cuantitativo. EM m/e = 251 (M+H⁺).
- 20 éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 28
 cis/trans-4-(6-cloro-piridazin-3-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de etilo (1:1)
 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 39% de acuerdo con el procedimiento general III.
 cloruro de heteroarilo: 3,6-dicloropiridazina
 éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: cis/trans-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de etilo (2:1)
 EM m/e = 285 (M+H⁺).
- 30 éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 29
 cis/trans-4-(piridazin-3-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de etilo (1:1)
 A una solución purgada con argón de cis/trans-4-(6-cloro-piridazin-3-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de etilo (1:1) (1,30 g, 4,57 mmoles) y trietilamina (0,64 ml, 4,57 mmoles) en acetato de etilo (46 ml) se le añade paladio al 10% sobre carbón (0,097 g). Se purga la mezcla reaccionante con hidrógeno gas y se agita durante 4 h a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno gas. El catalizador y se separan las sales amónicas por filtración con Decalite. Se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,09 g, 95%) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM m/e = 251 (M+H⁺).
- 40 éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 30
 trans-4-(3-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo
 Se obtiene el compuesto epigrafiado de acuerdo con el procedimiento general I.
 fenol: 3-fluor-2-hidroxipiridina
- 45 éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: cis-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de metilo
 EM m/e = 253 (M⁺).
- éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 31
 trans-4-(3-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo
- 50 Se obtiene el compuesto epigrafiado de acuerdo con el procedimiento general I.
 fenol: 5-fluor-2-hidroxipiridina
 éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: cis-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de metilo
 EM m/e = 254 (M+H⁺).
- 55 éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 32
 trans-4-(3-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo
 Se obtiene el compuesto epigrafiado de acuerdo con el procedimiento general I.
 fenol: 2-hidroxi-6-metilpiridina
- 60 éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: cis-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de metilo
 EM m/e = 250 (M+H⁺).
- éster 4-ariloxi-ciclohexanocarboxilato 33
 cis-4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo
 Se obtiene el compuesto epigrafiado de acuerdo con el procedimiento general I.
 fenol: 2-hidroxipiridina
- 65

éster 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato: trans-4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de metilo
EM m/e = 236 (M+H⁺).

Compuestos intermedios del ácido 4-ariloxi-ciclohexanocarboxílico de la fórmula (VIII)

5 ácido 4-ariloxi-ciclohexanocarboxílico 1

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

A una solución del cis/trans-4-(pirimidin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de etilo (1:2) (0,35 g, 1,4 mmoles) en 1,4-dioxano (7 ml) se le añade una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (7,0 ml, 14 mmoles). Se agita a temperatura ambiente durante 16 h, se acidifica a pH 2-3 con una solución acuosa 0,5 M de cloruro de hidrógeno (50 ml) y se extrae con tres porciones de 100 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,26 g, 83%) en forma de aceite amarillo. EM m/e = 221 (M-H⁺).

ácido 4-ariloxi-ciclohexanocarboxílico 2

15 ácido cis/trans-4-(pirimidin-4-iloxi)-ciclohexanocarboxílico (1:1)

A una solución de cis/trans-4-(pirimidin-4-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de etilo (1:1) (0,90 g, 3,6 mmoles) en 1,4-dioxano (18 ml) se le añade una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (18 ml, 36 mmoles). Se agita a temperatura ambiente durante 3 h, se acidifica a pH 2-3 con una solución acuosa 1 M de cloruro de hidrógeno (42 ml) y se extrae con cuatro porciones de 100 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,76 g, 95%) en forma de sólido blanco. EM m/e = 221 (M-H⁺).

ácido 4-ariloxi-ciclohexanocarboxílico 3

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

A una solución del cis/trans-4-(piridazin-3-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de etilo (1:1) (1,05 g, 4,19 mmoles) en 1,4-dioxano (21 ml) se le añade una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (21 ml, 42 mmoles). Se agita a temperatura ambiente durante 16 h, se acidifica a pH 2-3 con una solución acuosa 1 M de cloruro de hidrógeno (44 ml) y se extrae con tres porciones de 100 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,80 g, 86%) en forma de sólido blanco mate. EM m/e = 221 (M-H⁺).

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

Procedimiento general IV

Conversión de éster en hidrazida

35 Se calienta a 120°C durante 5 h una mezcla del éster 4-(ariloxi)-ciclohexanocarboxilato de la fórmula (VI) (1 eq.) e hidrazina hidratada (5 eq.). Después de enfriar a temperatura ambiente, se reparte la mezcla reaccionante entre diclorometano y agua. Se separan las fases y se lava la fase orgánica con agua y salmuera. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto, que se usa en el paso siguiente sin más purificación.

40 Hidrazida 1

hidrazida del ácido trans-4-fenoxi-ciclohexanocarboxílico

Se calienta a 120°C durante 4 h una mezcla de trans-4-fenoxi-ciclohexanocarboxilato de metilo (1,07 g, 4,57 mmoles) e hidrazina hidratada (0,22 g, 4,48 mmoles). Después de enfriar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente se concentra con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto en forma de sólido blanco, en un rendimiento cuantitativo, que se usa en el paso siguiente sin más purificación. EM m/e = 235 (M+H⁺).

Hidrazida 2

hidrazida del ácido cis-4-fenoxi-ciclohexanocarboxílico

50 Se calienta a 120°C durante 24 h una mezcla de cis-4-fenoxi-ciclohexanocarboxilato de metilo (0,55 g, 2,3 mmoles) e hidrazina hidratada (0,11 g, 2,3 mmoles). Después de enfriar a temperatura ambiente, se suspende la mezcla reaccionante en tolueno (70 ml). Después de la evaporación del disolvente, se suspende otra vez el residuo en tolueno (70 ml). Se evapora el disolvente y se seca el residuo con vacío alto (1-2 mbares), obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (0,50 g, 92%) en forma de espuma ligeramente amarilla, que se usa en el paso siguiente sin más purificación. EM m/e = 235 (M+H⁺).

55 Hidrazida 3

hidrazida del ácido trans-4-(4-fluor-fenoxi)-ciclohexanocarboxílico

60 Se calienta a 120°C durante 3,5 h una mezcla de trans-4-(4-fluor-fenoxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo (0,23 g, 0,93 mmoles) e hidrazina hidratada (0,046 g, 0,91 mmoles). Después de enfriar a temperatura ambiente, se suspende la mezcla reaccionante en tolueno (70 ml). Después de la evaporación del disolvente, se suspende otra vez el residuo en tolueno (70 ml). Se evapora el disolvente y se seca el residuo en vacío alto (1-2 mbares), obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (0,22 g, 96%) en forma de sólido blanco, que se usa en el paso siguiente sin más purificación. EM m/e = 253 (M+H⁺).

65 Hidrazida 4

hidrazida del ácido trans-4-(4-ciano-fenoxi)-ciclohexanocarboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trans-4-(4-ciano-fenoxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo de acuerdo con el procedimiento general IV. EM m/e = 260 (M+H⁺).

Hidrazida 5

5 hidrazida del ácido trans-4-(4-trifluorometil-fenoxi)-ciclohexanocarboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir de trans-4-(4-trifluorometil-fenoxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo de acuerdo con el procedimiento general IV. EM m/e = 303 (M+H⁺).

Hidrazida 6

10 hidrazida del ácido trans-4-(3-cloro-fenoxi)-ciclohexanocarboxílico

Se calienta a 120°C durante 22 h una mezcla de trans-4-(3-cloro-fenoxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo (0,25 g, 0,93 mmoles) e hidrazina hidratada (0,044 ml, 0,91 mmoles). Se añade más hidrazina hidratada (0,020 ml, 0,42 mmoles) y se agita a 120°C durante 5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se reparte la mezcla reaccionante entre acetato de etilo (50 ml) y una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (50 ml). Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con una porción de 50 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (0,21 g, 86%) en forma de sólido blanco, que se usa en el paso siguiente sin más purificación. EM m/e = 269 (M+H⁺).

Hidrazida 7

20 hidrazida del ácido trans-4-(3-metoxi-fenoxi)-ciclohexanocarboxílico

Se calienta a 120°C durante 22 h una mezcla de trans-4-(3-metoxi-fenoxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo (0,20 g, 0,75 mmoles) e hidrazina hidratada (0,035 ml, 0,73 mmoles). Después de enfriar a temperatura ambiente, se reparte la mezcla reaccionante entre acetato de etilo (50 ml) y una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (50 ml). Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (0,18 g, 92%) en forma de sólido blanco, que se usa en el paso siguiente sin más purificación. EM m/e = 265 (M+H⁺).

Hidrazida 8

30 hidrazida del ácido trans-4-(3-ciano-fenoxi)-ciclohexanocarboxílico

Se calienta a 120°C durante 18 h una mezcla de trans-4-(3-ciano-fenoxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo (0,277 g, 1,07 mmoles) e hidrazina hidratada (0,104 ml, 2,14 mmoles) en n-butanol (0,5 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente, se reparte la mezcla reaccionante entre acetato de etilo (50 ml) y una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (50 ml). Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con una porción de 50 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Se tritura el residuo en metanol (7 ml). Se separan los sólidos por filtración y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (0,15 g, 55%) en forma de sólido ligeramente rojo, que se usa en el paso siguiente sin más purificación. EM m/e = 260 (M+H⁺).

40 Hidrazida 9

hidrazida del ácido trans-4-m-toliloxi-ciclohexanocarboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trans-4-m-toliloxi-ciclohexanocarboxilato de metilo de acuerdo con el procedimiento general IV. EM m/e = 249 (M+H⁺).

45 Hidrazida 10

hidrazida del ácido trans-4-(3-tert-butil-fenoxi)-ciclohexanocarboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trans-4-(3-tert-butil-fenoxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo de acuerdo con el procedimiento general IV.

50 Hidrazida 11

hidrazida del ácido trans-4-(3-trifluorometil-fenoxi)-ciclohexanocarboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trans-4-(3-trifluorometil-fenoxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo de acuerdo con el procedimiento general IV. EM m/e = 303 (M+H⁺).

55 Hidrazida 12

hidrazida del ácido trans-4-(2-fluor-fenoxi)-ciclohexanocarboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trans-4-(2-fluor-fenoxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo de acuerdo con el procedimiento general IV.

60 Hidrazida 13

hidrazida del ácido trans-4-(2-ciano-fenoxi)-ciclohexanocarboxílico

Se calienta a 120°C durante 22 h una mezcla de trans-4-(2-ciano-fenoxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo (0,20 g, 0,77 mmoles) e hidrazina hidratada (0,037 ml, 0,76 mmoles) en n-butanol (0,5 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente, se reparte la mezcla reaccionante entre acetato de etilo (50 ml) y una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (50 ml). Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío,

obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (0,18 g, 90%) en forma de sólido blanco, que se usa en el paso siguiente sin más purificación. EM m/e = 260 (M+H⁺).

Hidrazida 14

5 hidrazida del ácido trans-4-o-toliloxi-ciclohexanocarboxílico

Se calienta a 120°C durante 22 h una mezcla de trans-4-o-toliloxi-ciclohexanocarboxilato de metilo (0,091 g, 0,36 mmoles) e hidrazina hidratada (0,02 ml, 0,36 mmoles). Después de enfriar a temperatura ambiente, se suspende la mezcla reaccionante en tolueno. Después de la evaporación del disolvente, se seca el residuo en vacío alto (1-2 mbares), obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (0,73 g, 81%) en forma de sólido blanco, que se usa en el

10 paso siguiente sin más purificación. EM m/e = 249 (M+H⁺).

Hidrazida 15

hidrazida del ácido trans-4-(3,5-difluor-fenoxi)-ciclohexanocarboxílico

15 Se calienta a 120°C durante 18 h una mezcla de trans-4-(3,5-difluor-fenoxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo (0,148 g, 0,548 mmoles) e hidrazina hidratada (0,106 ml, 2,19 mmoles). Después de enfriar a temperatura ambiente, se reparte la mezcla reaccionante entre acetato de etilo (50 ml) y una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (50 ml).

Se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa con una porción de acetato de etilo (50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (0,14 g, 96%) en forma de sólido ligeramente amarillo, que se usa en el paso siguiente sin más purificación. EM m/e = 271 (M+H⁺).

20

Hidrazida 16

hidrazida del ácido trans-4-(naftalen-2-iloxi)-ciclohexanocarboxílico

25 Se calienta a 80°C durante 16 h una mezcla de trans-4-(naftalen-2-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo (0,130 g, 0,457 mmoles) e hidrazina hidratada (0,02 ml, 0,45 mmoles) en metanol (0,5 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente, se reparte la mezcla reaccionante entre acetato de etilo (50 ml) y una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (50 ml). Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (0,112 g, 86%) en forma de sólido amarillo, que se usa en el paso siguiente sin más purificación. EM m/e = 285 (M+H⁺).

30

Hidrazida 17

hidrazida del ácido trans-4-(naftalen-1-iloxi)-ciclohexanocarboxílico

35 Se calienta a 80°C durante 16 h una mezcla de trans-4-(naftalen-1-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo (0,130 g, 0,457 mmoles) e hidrazina hidratada (0,022 ml, 0,45 mmoles) en metanol (0,5 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente, se reparte la mezcla reaccionante entre acetato de etilo (50 ml) y una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (50 ml). Se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa con dos porciones de 50 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío, obteniéndose una mezcla 3:1 del compuesto epigrafiado en bruto y el material de partida. Se disuelve la mezcla (0,12 g) e hidrazina hidratada (0,022 ml, 0,45 mmoles) en 1,4-dioxano (0,4 ml) y se calienta a reflujo durante 18 h. Después de enfriar a

40 temperatura ambiente, se reparte la mezcla reaccionante entre acetato de etilo (50 ml) y una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (50 ml). Se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa con dos porciones de 50 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (0,120 g, 83%) en forma de sólido amarillo con una pureza del 90%, que se usa en el paso siguiente sin más purificación. EM m/e = 285 (M+H⁺).

45

Hidrazida 18

hidrazida del ácido trans-4-(piridin-3-iloxi)-ciclohexanocarboxílico

50 Se calienta a 120°C durante 22 h una mezcla de trans-4-(piridin-3-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo (0,141 g, 0,599 mmoles) e hidrazina hidratada (0,029 ml, 0,59 mmoles) en n-butanol (0,5 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente, se reparte la mezcla reaccionante entre acetato de etilo (50 ml) y una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (50 ml). Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (0,061 g, 43%) en forma de sólido blanco, que se usa en el paso siguiente sin más purificación. EM m/e = 236 (M+H⁺).

Hidrazida 19

hidrazida del ácido trans-4-(5-cloro-piridin-3-iloxi)-ciclohexanocarboxílico

55 Se calienta a 120°C durante 18 h una mezcla de trans-4-(5-cloro-piridin-3-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo (0,19 g, 0,70 mmoles) e hidrazina hidratada (0,14 ml, 2,8 mmoles) en n-butanol (0,5 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente, se tritura la mezcla reaccionante en tolueno (100 ml). Se recoge el producto por filtración y se

60 seca con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (0,15 g, 79%) en forma de sólido blanco, que se usa en el paso siguiente sin más purificación. EM m/e = 270 (M+H⁺).

Hidrazida 20

hidrazida del ácido trans-4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxílico

65 Se calienta a 120°C durante 68 h una mezcla de trans-4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo (1,33 g, 5,66 mmoles) e hidrazina hidratada (0,55 ml, 11 mmoles) en n-butanol (1 ml). Después de enfriar a temperatura

ambiente, se concentra la mezcla reaccionante y se seca a 100°C en vacío alto (aprox. 1-2 mbares) durante 2 h, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (1,28 g, 96%) en forma de sólido blanco, que se usa en el paso siguiente sin más purificación. EM m/e = 236 (M+H⁺).

5 Hidrazida 21

hidrazida del ácido trans-4-(6-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trans-4-(6-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo de acuerdo con el procedimiento general IV. EM m/e = 270 (M+H⁺).

10 Hidrazida 22

hidrazida del ácido trans-4-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trans-4-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo de acuerdo con el procedimiento general IV.

15 Hidrazida 23

hidrazida del ácido trans-4-(2,6-dimetil-pirimidin-4-iloxi)-ciclohexanocarboxílico

Se calienta a reflujo durante una noche una mezcla de trans-4-(2,6-dimetil-pirimidin-4-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo (0,20 g, 0,76 mmoles) e hidrazina hidratada (0,15 ml, 3,0 mmoles) en n-butanol (0,5 ml). Se concentra la mezcla reaccionante y se seca en vacío alto (aprox. 1-2 mbares), obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (0,19 g, 95%) en forma de sólido blanco, que se usa en el paso siguiente sin más purificación. EM m/e = 265 (M+H⁺).

Hidrazida 24

hidrazida del ácido cis/trans-4-(pirimidin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxílico (1:2)

25 A una solución del ácido cis/trans-4-(pirimidin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxílico (1:2) (0,258 g, 1,16 mmoles) y trietilamina (0,162 ml, 1,16 mmoles) en THF (6 ml) se le añade a 0°C el cloroformiato de etilo (0,111 ml, 1,16 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante 1 h. Se separan las sales amónicas por filtración. Se añade el líquido filtrado a una solución enfriada de hidrazina hidratada (0,116 g, 2,32 mmoles) en metanol (10 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h y se reparte entre acetato de etilo (50 ml) y una mezcla 1:1 de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y salmuera (50 ml). Se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con cinco porciones de 50 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (0,177 g, 65%) en forma de sólido blanco, que se usa en el paso siguiente sin más purificación. EM m/e = 237 (M+H⁺).

35 Hidrazida 25

hidrazida del ácido trans-4-(pirazin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxílico

Se calienta a 120°C durante 72 h una mezcla de cis/trans-4-(pirazin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de etilo (1,11 g, 4,41 mmoles) e hidrazina hidratada (0,442 g, 8,83 mmoles). Después de enfriar a temperatura ambiente, se reparte la mezcla reaccionante entre acetato de etilo (50 ml) y agua (30 ml). Se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa con dos porciones de 50 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (30 ml), se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Se tritura la cis/trans-hidrazida en bruto en acetato de etilo (5 ml). Se recoge el precipitado por filtración y se seca con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (0,236 g, 23%) en forma de sólido blanco, que se usa en el paso siguiente sin más purificación. EM m/e = 237 (M+H⁺).

45

Hidrazida 26

hidrazida del ácido cis/trans-4-(pirimidin-4-iloxi)-ciclohexanocarboxílico (1:1)

50 A una solución (1:1) del ácido cis/trans-4-(pirimidin-4-iloxi)-ciclohexanocarboxílico (0,750 g, 3,37 mmoles) y trietilamina (0,470 ml, 3,37 mmoles) en THF (16 ml) se le añade a 0°C el cloroformiato de etilo (0,322 ml, 3,37 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante 1 h. Se separan las sales amónicas por filtración. Se añade el líquido filtrado a una solución enfriada de hidrazina hidratada (0,338 g, 6,75 mmoles) en metanol (20 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h. Se evapora el disolvente a presión reducida y se reparte el residuo entre acetato de etilo (100 ml) y una mezcla 1:1 de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y salmuera (30 ml). Se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa con tres porciones de 100 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (0,588 g, 74%) en forma de sólido blanco mate, que se usa en el paso siguiente sin más purificación. EM m/e = 237 (M+H⁺).

60 Hidrazida 27

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

65 A una solución del ácido cis/trans-4-(piridazin-3-iloxi)-ciclohexanocarboxílico (1:1) (0,780 g, 3,51 mmoles) y trietilamina (0,489 ml, 3,37 mmoles) en THF (17 ml) se le añade a 0°C el cloroformiato de etilo (0,334 ml, 3,51 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante 1 h. Se separan las sales amónicas por filtración. Se añade el líquido filtrado a una solución enfriada de hidrazina hidratada (0,351 g, 7,02 mmoles) en metanol (20 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h. Se evapora el disolvente a presión reducida y se reparte

el residuo entre acetato de etilo (100 ml) y una mezcla 1:1 de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y salmuera (30 ml). Se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa con 5 porciones de 75 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (0,580 g, 70%) en forma de sólido blanco mate, que se usa en el paso siguiente sin más purificación. EM m/e = 237 (M+H⁺).

Hidrazida 28

hidrazida del ácido trans-4-(3-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxílico

Se calienta a 125°C durante 4 h una mezcla de trans-4-(3-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo (0,60 g, 2,4 mmoles) e hidrazina hidratada (0,53 ml, 11 mmoles) en n-butanol (1 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente, se reparte la mezcla reaccionante entre diclorometano (75 ml) y agua (75 ml). Se lava la fase acuosa con diclorometano (75 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (75 ml) y salmuera (75 ml), se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (0,45 g, 83%) en forma de sólido blanco, que se usa en el paso siguiente sin más purificación. EM m/e = 254 (M+H⁺).

Hidrazida 29

hidrazida del ácido trans-4-(5-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxílico

Se calienta a 125°C durante 4 h una mezcla de trans-4-(5-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo (0,92 g, 3,6 mmoles) e hidrazina hidratada (0,80 ml, 16 mmoles) en n-butanol (1 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente, se reparte la mezcla reaccionante entre diclorometano (75 ml) y agua (75 ml). Se lava la fase acuosa con diclorometano (75 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (75 ml) y salmuera (75 ml), se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (0,55 g, 67%) en forma de sólido blanco, que se usa en el paso siguiente sin más purificación. EM m/e = 254 (M+H⁺).

Hidrazida 30

hidrazida del ácido trans-4-(6-metil-piridin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxílico

Se calienta a 125°C durante 4 h una mezcla de trans-4-(6-metil-piridin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo (0,62 g, 2,5 mmoles) e hidrazina hidratada (0,55 ml, 11 mmoles) en n-butanol (1 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente, se reparte la mezcla reaccionante entre diclorometano (75 ml) y agua (75 ml). Se lava la fase acuosa con diclorometano (75 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (75 ml) y salmuera (75 ml), se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (0,48 g, 86%) en forma de sólido blanco, que se usa en el paso siguiente sin más purificación. EM m/e = 250 (M+H⁺).

Hidrazida 31

hidrazida del ácido cis-4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxílico

Se calienta a 125°C durante una noche una mezcla de cis-4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxilato de metilo (0,39 g, 1,6 mmoles) e hidrazina hidratada (0,40 ml, 8,2 mmoles) en n-butanol (0,5 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente, se reparte la mezcla reaccionante entre diclorometano (75 ml) y agua (75 ml). Se lava la fase acuosa con diclorometano (75 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (75 ml) y salmuera (75 ml), se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (0,35 g, 91%) en forma de aceite incoloro, que se usa en el paso siguiente sin más purificación. EM m/e = 236 (M+H⁺).

Compuestos intermedios de la tiolactama de la fórmula (III)

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

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

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

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

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

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

Se agita a 0°C durante 2 h y a temperatura ambiente durante 16 h más una solución del (5-cloro-2-nitro-bencil-amino)-acetato de etilo (110 g, 0,403 moles), dicarbonato de di-tert-butilo (180 g, 0,807 moles) y 4-N,N-dimetilaminopiridina (2,51 g, 0,0202 moles) en diclorometano (1200 ml). Se evapora el disolvente y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash empleando como eluyente una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo,

obteniéndose el compuesto epigrafiado (76,4 g, 51%) en forma de aceite viscoso ligeramente amarillo. EM m/e = 373 (M+H⁺).

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

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

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

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

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

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

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

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

Ejemplos

Procedimiento general V

40 condensación de hidrazida y tiolactama para formar un triazol

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

Procedimiento general VI

50 eliminación del grupo N-tert-butoxicarbonilo (N-BOC)

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

60 Procedimiento general VII

N-alkilación reductora

Se calienta a reflujo durante 2-6 h una mezcla de un compuesto de la fórmula (I-b) como base libre o como sal clorhidrato (1 eq., 0,1-0,2 M), trietilamina (1 eq. cuando se emplea la sal clorhidrato de un compuesto de la fórmula (I-b)) y un aldehído o cetona (8 eq.) en metanol. Después de enfriar a 0°C, se le añade cianoborhidruro sódico (2-3 eq.). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3-16 h y se trata con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con

sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Se obtiene por cromatografía flash un derivado N-alquilo de la fórmula (I).

Ejemplo 1

5 trans-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca en un rendimiento del 83% de acuerdo con el procedimiento general V.

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

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

10 EM m/e = 495 (M+H⁺).

Ejemplo 2

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

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 98% a partir del trans-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general VI. EM m/e = 395 (M+H⁺).

Ejemplo 3

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

20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 64% a partir del clorhidrato de trans-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 409 (M+H⁺).

Ejemplo 4

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

25 A una solución del clorhidrato de trans-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno (0,071 g, 0,18 mmoles) y trietilamina (0,048 ml, 0,35 mmoles) en diclorometano se le añade a temperatura ambiente el cloruro de acetilo (0,013 ml, 0,18 mmoles). Se agita durante 18 h y se reparte entre una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (50 ml) y diclorometano (50 ml). Se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa con una
30 porción de 50 ml de diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash empleando como eluyente n-heptano/acetato de etilo, se obtiene el compuesto epigrafiado (0,039 g, 54%) en forma de sólido blanco. EM m/e = 437 (M+H⁺).

Ejemplo 5

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

35 A una solución del clorhidrato de trans-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno (0,065 g, 0,15 mmoles) y trietilamina (0,044 ml, 0,32 mmoles) en diclorometano (5 ml) se le añade a temperatura ambiente el cloruro de metanosulfonilo (0,013 ml, 0,17 mmoles). Después de agitar durante 20 h, se transfiere la
40 mezcla reaccionante directamente a una columna de cromatografía de gel de sílice. Por elución con n-heptano/acetato de etilo se obtiene el compuesto epigrafiado (0,051 g, 72%) en forma de sólido blanco. EM m/e = 473 (M+H⁺).

Ejemplo 6

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

45 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 59% a partir del clorhidrato de trans-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno y glicolaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 439 (M+H⁺).

Ejemplo 7

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

50 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 45% a partir del clorhidrato de trans-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno y acetona de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 437 (M+H⁺).

Ejemplo 8

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

55 A una solución del clorhidrato de trans-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno (0,062 g, 0,14 mmoles) y trietilamina (0,030 ml, 0,22 mmoles) en diclorometano (2,5 ml) se le añade a temperatura ambiente el cloruro de N,N-dimetilsulfamoilo (0,023 ml, 0,22 mmoles). Después de agitar durante 72 h, se transfiere
60 la mezcla reaccionante directamente a una columna de cromatografía de gel de sílice. Por elución con n-heptano/acetato de etilo se obtiene el compuesto epigrafiado (0,042 g, 58%) en forma de sólido blanco. EM m/e = 502 (M+H⁺).

Ejemplo 9

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

A una mezcla del clorhidrato de trans-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno (0,064 g, 0,15 mmoles) y carbonato potásico (0,062 ml, 0,45 mmoles) en acetonitrilo (1 ml) se le añade a temperatura ambiente el bromhidrato de 2-(bromometil)piridina (0,040 ml, 0,16 mmoles). Se agita a 50°C durante 72 h, se reparte entre una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (50 ml) y diclorometano (50 ml). Se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa con dos porciones de 50 ml de diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash empleando como eluyente n-heptano/acetato de etilo, se obtiene el compuesto epigrafiado (0,044 g, 63%) en forma de sólido ligeramente marrón. EM m/e = 486 (M+H⁺).

10 Ejemplo 10

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

A una mezcla del clorhidrato de trans-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno (0,179 g, 0,41 mmoles) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añade trietilamina (0,058 ml, 0,41 mmoles). Se agita la suspensión durante 10 minutos. Se separan las sales amónicas por filtración. Se concentra el líquido filtrado con vacío. Se disuelve de nuevo el residuo en tetrahidrofurano (3 ml), se añade de forma sucesiva la N,N-dimetilglicina (0,056 g, 0,54 mmoles) y el clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,104 g, 0,54 mmoles). Se agita a 50°C durante 18 h, se reparte entre agua (50 ml) y diclorometano (50 ml). Se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa con una porción de 50 ml de diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash empleando como eluyente n-heptano/acetato de etilo, se obtiene el compuesto epigrafiado (0,057 g, 28%) en forma de sólido blanco. EM m/e = 480 (M+H⁺).

Ejemplo 11

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 54% de acuerdo con el procedimiento general V.

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

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

EM m/e = 479 (M+H⁺).

30 Ejemplo 12

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en un rendimiento cuantitativo a partir de trans-8-fluor-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general VI. EM m/e = 379 (M+H⁺).

Ejemplo 13

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 63% a partir del clorhidrato de trans-8-fluor-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 393 (M+H⁺).

Ejemplo 14

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 69% de acuerdo con el procedimiento general V.

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

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

EM m/e = 495 (M+H⁺).

50 Ejemplo 15

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento cuantitativo a partir del cis-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general VI. EM m/e = 395 (M+H⁺).

Ejemplo 16

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 73% a partir del clorhidrato de cis-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 409 (M+H⁺).

Ejemplo 17

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 66% de acuerdo con el procedimiento general V.

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(4-fluor-fenoxi)-ciclohexanocarboxílico

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

EM m/e = 513 (M+H⁺).

5 Ejemplo 18

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-[4-(4-fluor-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general VI. EM m/e = 413 (M+H⁺).

10

Ejemplo 19

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 70% a partir del clorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(4-fluor-fenoxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 427 (M+H⁺).

15

Ejemplo 20

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado de acuerdo con el procedimiento general V.

20

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(4-ciano-fenoxi)-ciclohexanocarboxílico

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

EM m/e = 520 (M+H⁺).

25 Ejemplo 21

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trans-8-cloro-1-[4-(4-ciano-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general VI. EM m/e = 420 (M+H⁺).

30

Ejemplo 22

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del clorhidrato de trans-4-[4-(8-cloro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-1-il)-ciclohexiloxi]-benzoniitrilo y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 434 (M+H⁺).

35

Ejemplo 23

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado de acuerdo con el procedimiento general V.

40

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(4-trifluormetil-fenoxi)-ciclohexanocarboxílico

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

EM m/e = 563 (M+H⁺).

45 Ejemplo 24

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trans-8-cloro-1-[4-(4-trifluormetil-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general VI. EM m/e = 463 (M+H⁺).

50

Ejemplo 25

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del clorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(4-trifluormetil-fenoxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 477 (M+H⁺).

55

Ejemplo 26

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 74% de acuerdo con el procedimiento general V.

60

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(3-cloro-fenoxi)-ciclohexanocarboxílico

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

EM m/e = 529 (M+H⁺).

65 Ejemplo 27

clorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(3-cloro-fenoxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-[4-(3-cloro-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general VI. EM m/e = 429 (M+H⁺).

5 Ejemplo 28

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro en un rendimiento del 83% a partir del clorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(3-cloro-fenoxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 443 (M+H⁺).

10

Ejemplo 29

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca en un rendimiento del 75% de acuerdo con el procedimiento general V.

15 Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(3-metoxi-fenoxi)-ciclohexanocarboxílico

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

EM m/e = 525,5 (M+H⁺).

20 Ejemplo 30

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-[4-(3-metoxi-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general VI. EM m/e = 425 (M+H⁺).

25

Ejemplo 31

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 43% a partir del clorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(3-metoxi-fenoxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 439 (M+H⁺).

30

Ejemplo 32

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón en un rendimiento del 18% con una pureza de aproximadamente el 80% según CL-EM de acuerdo con el procedimiento general V.

35

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(3-ciano-fenoxi)-ciclohexanocarboxílico

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

EM m/e = 520 (M+H⁺).

40 Ejemplo 33

clorhidrato de trans-3-[4-(8-cloro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-1-il)-ciclohexiloxi]-benzocitrilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón en un rendimiento del 95% a partir del trans-8-cloro-1-[4-(3-ciano-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general VI. EM m/e = 420 (M+H⁺).

45

Ejemplo 34

trans-3-[4-(8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-1-il)-ciclohexiloxi]-benzocitrilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo en un rendimiento del 43% a partir del clorhidrato de trans-3-[4-(8-cloro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-1-il)-ciclohexiloxi]-benzocitrilo y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 434 (M+H⁺).

50

Ejemplo 35

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado de acuerdo con el procedimiento general V.

55 Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-m-toliloxi-ciclohexanocarboxílico

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

EM m/e = 509 (M+H⁺).

Ejemplo 36

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trans-8-cloro-1-(4-m-toliloxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general VI. EM m/e = 409 (M+H⁺).

60

Ejemplo 37

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del clorhidrato de trans-8-cloro-1-(4-m-toliloxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 423,5 (M+H⁺).

5 Ejemplo 38
trans-1-[4-(3-tert-butil-fenoxi)-ciclohexil]-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de acuerdo con el procedimiento general V.

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(3-tert-butil-fenoxi)-ciclohexanocarboxílico

10 Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo
EM m/e = 551,5 (M+H⁺).

Ejemplo 39

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trans-1-[4-(3-tert-butil-fenoxi)-ciclohexil]-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general VI. EM m/e = 451 (M+H⁺).

Ejemplo 40

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del clorhidrato de trans-1-[4-(3-tert-butil-fenoxi)-ciclohexil]-8-cloro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 465 (M+H⁺).

25 Ejemplo 41
trans-8-cloro-1-[4-(3-trifluormetil-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de acuerdo con el procedimiento general V.

30 Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(3-trifluormetil-fenoxi)-ciclohexanocarboxílico

Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo
EM m/e = 563 (M+H⁺).

Ejemplo 42

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trans-8-cloro-1-[4-(3-trifluormetil-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general VI. EM m/e = 463 (M+H⁺).

40 Ejemplo 43
trans-8-cloro-1-[4-(2-fluor-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de acuerdo con el procedimiento general V.

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(2-fluor-fenoxi)-ciclohexanocarboxílico

45 Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo
EM m/e = 513 (M+H⁺).

Ejemplo 44

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trans-8-cloro-1-[4-(2-fluor-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general VI. EM m/e = 413 (M+H⁺).

Ejemplo 45

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del clorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(2-fluor-fenoxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 427,5 (M+H⁺).

Ejemplo 46

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca en un rendimiento del 52% de acuerdo con el procedimiento general V.

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(2-ciano-fenoxi)-ciclohexanocarboxílico

65 Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo
EM m/e = 520 (M+H⁺).

Ejemplo 47

clorhidrato de trans-2-[4-(8-cloro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-1-il)-ciclohexiloxi]-benzoniitrilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 99% a partir del trans-8-cloro-1-[4-(2-ciano-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general VI. EM m/e = 420 (M+H⁺).

Ejemplo 48

trans-2-[4-(8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-1-il)-ciclohexiloxi]-benzoniitrilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 50% a partir del clorhidrato de trans-2-[4-(8-cloro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-1-il)-ciclohexiloxi]-benzoniitrilo y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 434 (M+H⁺).

Ejemplo 49

trans-8-cloro-1-(4-o-toliloxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo en un rendimiento del 52% de acuerdo con el procedimiento general V.

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-o-toliloxi-ciclohexanocarboxílico

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

EM m/e = 509 (M+H⁺).

Ejemplo 50

clorhidrato de trans-8-cloro-1-(4-o-toliloxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-(4-o-toliloxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general VI. EM m/e = 409 (M+H⁺).

Ejemplo 51

trans-8-cloro-5-metil-1-(4-o-toliloxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en un rendimiento del 72% a partir del clorhidrato de trans-8-cloro-1-(4-o-toliloxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 423 (M+H⁺).

Ejemplo 52

trans-8-cloro-1-[4-(3,5-difluor-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en un rendimiento del 58% de acuerdo con el procedimiento general V.

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(3,5-difluor-fenoxi)-ciclohexanocarboxílico

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

Ejemplo 53

clorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(3,5-difluor-fenoxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-[4-(3,5-difluor-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general VI. EM m/e = 431 (M+H⁺).

Ejemplo 54

trans-8-cloro-1-[4-(3,5-difluor-fenoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 39% a partir del clorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(3,5-difluor-fenoxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 445 (M+H⁺).

Ejemplo 55

trans-8-cloro-1-[4-(naftalen-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo en un rendimiento del 78% de acuerdo con el procedimiento general V.

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(naftalen-2-iloxi)-ciclohexanocarboxílico

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

EM m/e = 545 (M+H⁺).

Ejemplo 56

clorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(naftalen-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-[4-(naftalen-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general VI. EM m/e = 445 (M+H⁺).

Ejemplo 57

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca en un rendimiento del 60% a partir del clorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(naftalen-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 459 (M+H⁺).

Ejemplo 58

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo en un rendimiento del 73% de acuerdo con el procedimiento general V.

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(naftalen-1-iloxi)-ciclohexanocarboxílico

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

EM m/e = 545 (M+H⁺).

Ejemplo 59

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 97% a partir de trans-8-cloro-1-[4-(naftalen-1-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general VI. EM m/e = 445 (M+H⁺).

Ejemplo 60

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca en un rendimiento del 73% a partir del clorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(naftalen-1-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 459 (M+H⁺).

Ejemplo 61

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca en un rendimiento del 51% de acuerdo con el procedimiento general V.

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(piridin-3-iloxi)-ciclohexanocarboxílico

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

EM m/e = 496 (M+H⁺).

Ejemplo 62

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-[4-(piridin-3-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general VI. EM m/e = 396 (M+H⁺).

Ejemplo 63

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 41% a partir del diclorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(piridin-3-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 410 (M+H⁺).

Ejemplo 64

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca en un rendimiento del 71% de acuerdo con el procedimiento general V.

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(5-cloro-piridin-3-iloxi)-ciclohexanocarboxílico

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

EM m/e = 530 (M+H⁺).

Ejemplo 65

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-piridin-3-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general VI. EM m/e = 430 (M+H⁺).

Ejemplo 66

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 65% a partir del clorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-piridin-3-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VI. EM m/e = 444 (M+H⁺).

Ejemplo 67

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca en un rendimiento del 77% de acuerdo con el procedimiento general V.

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxílico

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

EM m/e = 496 (M+H⁺).

Ejemplo 68

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general VI. EM m/e = 396 (M+H⁺).

Ejemplo 69

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 41% a partir del clorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 410 (M+H⁺).

Ejemplo 70

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado de acuerdo con el procedimiento general V.

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(6-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxílico

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

EM m/e = 530 (M+H⁺).

Ejemplo 71

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trans-8-cloro-1-[4-(6-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general VI. EM m/e = 430 (M+H⁺).

Ejemplo 72

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del clorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(6-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 444 (M+H⁺).

Ejemplo 73

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado de acuerdo con el procedimiento general V.

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxílico

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

EM m/e = 530 (M+H⁺).

Ejemplo 74

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general VI. EM m/e = 430 (M+H⁺).

Ejemplo 75

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado a partir del clorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 444 (M+H⁺).

Ejemplo 76

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca en un rendimiento del 64% de acuerdo con el procedimiento general V.

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(2,6-dimetil-pirimidin-4-iloxi)-ciclohexanocarboxílico

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

5 EM m/e = 525,5 MS (M+H⁺).

Ejemplo 77

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

10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-[4-(2,6-dimetil-pirimidin-4-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general VI. EM m/e = 425 (M+H⁺).

Ejemplo 78

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

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 15% a partir del clorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(2,6-dimetil-pirimidin-4-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 439 (M+H⁺).

20 Ejemplo 79

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

Ejemplo 80

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

Se obtienen el trans-8-cloro-1-[4-(pirimidin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo y el cis-8-cloro-1-[4-(pirimidin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo después de la separación por cromatografía flash de acuerdo con el procedimiento general V.

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

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

Se obtiene el trans-8-cloro-1-[4-(pirimidin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido blanco mate en un rendimiento del 38%. EM m/e = 497 (M+H⁺).

35 Se obtiene el cis-8-cloro-1-[4-(pirimidin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido blanco mate en un rendimiento del 8%. EM m/e = 497 (M+H⁺).

Ejemplo 81

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

40 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo en un rendimiento del 73% a partir del trans-8-cloro-1-[4-(pirimidin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general VI. EM m/e = 397 (M+H⁺).

Ejemplo 82

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

45 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 34% a partir del trans-8-cloro-1-[4-(pirimidin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 411 (M+H⁺).

Ejemplo 83

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 70% de acuerdo con el procedimiento general V.

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(pirazin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxílico

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

55 EM m/e = 497 (M+H⁺).

Ejemplo 84

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

60 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo en un rendimiento del 84% a partir del trans-8-cloro-1-[4-(pirazin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general VI. EM m/e = 397 (M+H⁺).

Ejemplo 85

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 45% a partir del trans-8-cloro-1-[4-(pirazin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 411 (M+H⁺).

5 Ejemplo 86

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

Ejemplo 87

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

10 Se obtienen el trans-8-cloro-1-[4-(pirimidin-4-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo y el cis-8-cloro-1-[4-(pirimidin-4-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo después de la separación por cromatografía de columna flash de acuerdo con el procedimiento general V.

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

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

Se obtiene el trans-8-cloro-1-[4-(pirimidin-4-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido blanco en un rendimiento del 24%. EM m/e = 497 (M+H⁺).

Se obtiene el cis-8-cloro-1-[4-(pirimidin-4-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido blanco en un rendimiento del 23% de acuerdo con el procedimiento general V. EM m/e = 497 (M+H⁺).

20

Ejemplo 88

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-[4-(pirimidin-4-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general VI. EM m/e = 397 (M+H⁺).

25

Ejemplo 89

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 29% a partir del clorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(pirimidin-4-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 411 (M+H⁺).

30

Ejemplo 90

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento cuantitativo a partir del cis-8-cloro-1-[4-(pirimidin-4-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general VI. EM m/e = 397 (M+H⁺).

35

Ejemplo 91

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 28% a partir del clorhidrato de cis-8-cloro-1-[4-(pirimidin-4-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 411 (M+H⁺).

40

45

Ejemplo 92

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

Ejemplo 93

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

Se obtienen el trans-8-cloro-1-[4-(piridazin-3-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo y el cis-8-cloro-1-[4-(piridazin-3-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo después de la separación por cromatografía de columna flash de acuerdo con el procedimiento general V.

50

Hidrazida: hidrazida del ácido cis/trans-4-(piridazin-3-iloxi)-ciclohexanocarboxílico (1:1)

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

Se obtiene el trans-8-cloro-1-[4-(piridazin-3-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido blanco en un rendimiento del 19%. EM m/e = 497 (M+H⁺).

Se obtiene el cis-8-cloro-1-[4-(piridazin-3-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido blanco en un rendimiento del 23%. EM m/e = 497 (M+H⁺).

60

Ejemplo 94

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-[4-(piridazin-3-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general VI. EM m/e = 397 (M+H⁺).

65

Ejemplo 95

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

- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 11% a partir del clorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(piridazin-3-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 411 (M+H⁺).

Ejemplo 96

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

- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento cuantitativo a partir del cis-8-cloro-1-[4-(piridazin-3-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo de acuerdo con el procedimiento general VI. EM m/e = 397 (M+H⁺).

Ejemplo 97

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

- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 3% a partir del clorhidrato de cis-8-cloro-1-[4-(piridazin-3-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 411 (M+H⁺).

Ejemplo 98

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

- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 78% con dos pasos de acuerdo con el procedimiento general V y posterior tratamiento del producto en bruto en las condiciones del procedimiento general VI.

25 Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(3-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxílico

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

EM m/e = 414 (M+H⁺).

Ejemplo 99

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

- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 69% a partir del trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 428 (M+H⁺).

Ejemplo 100

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

- 35 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 36% a partir del trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y acetaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 442 (M+H⁺).

- 40 Ejemplo 101
trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 73% con dos pasos de acuerdo con el procedimiento general V y posterior tratamiento del producto en bruto en las condiciones del procedimiento general VI.

45 Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(5-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxílico

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

EM m/e = 414 (M+H⁺).

Ejemplo 102

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

- 50 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 61% a partir del trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 428 (M+H⁺).

Ejemplo 103

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

- 55 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ceroso incoloro en un rendimiento del 76% a partir del trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y acetaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 442 (M+H⁺).

- 60 Ejemplo 104

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

- 65 Se trata a 0°C una mezcla del trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno (0,10 g, 0,24 mmoles) y carbonato potásico (67 mg, 0,48 mmoles) en acetonitrilo (1,2 ml) con 1-bromo-2-fluoretano (37 mg, 0,29 mmoles). Se retira el baño de enfriamiento y se calienta la mezcla reaccionante a

70°C durante una noche. Se filtra la mezcla y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía de columna flash se obtiene el compuesto epigrafiado (17 mg, 15%) en forma de sólido blanco. EM m/e = 460 (M+H⁺).

Ejemplo 105

- 5 trans-8-cloro-1-[4-(6-metil-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 72% con dos pasos de acuerdo con el procedimiento general V y posterior tratamiento del producto en bruto con las condiciones del procedimiento general VI.
Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(6-metil-piridin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxílico
10 Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo
EM m/e = 410 (M+H⁺).

Ejemplo 106

- 15 trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(6-metil-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 54% a partir del trans-8-cloro-1-[4-(6-metil-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 424 (M+H⁺).

Ejemplo 107

- 20 trans-8-cloro-5-etil-1-[4-(6-metil-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ceroso incoloro en un rendimiento del 62% a partir del trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y acetaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 438 (M+H⁺).

Ejemplo 108

- 25 trans-8-cloro-5-(2,2-difluor-etil)-1-[4-(6-metil-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno
Se trata a 0°C una mezcla del trans-8-cloro-1-[4-(6-metil-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno (0,10 g, 0,24 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,080 ml, 0,49 mmoles) en diclorometano (1 ml)
30 con el trifluorometanosulfonato de 2,2-difluor-etilo (63 mg, 0,29 mmoles). Se retira el baño de enfriamiento después de 30 min y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se reparte la mezcla entre una solución acuosa saturada de cloruro amónico (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). Se extrae la fase acuosa con una porción de 50 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con dos porciones de 50 ml de una solución acuosa 1 M de carbonato sódico. Se extraen cada una de las fases acuosas con una porción de 50 ml de acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Por purificación mediante cromatografía de columna flash se obtiene el compuesto epigrafiado (98 mg, 85%) en forma de sólido blanco. EM m/e = 474 (M+H⁺).

Ejemplo 109

- 40 cis-8-cloro-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en un rendimiento del 79% de acuerdo con el procedimiento general V.
Hidrazida: hidrazida del ácido cis-4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexanocarboxílico
45 Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo
EM m/e = 496 (M+H⁺).

Ejemplo 110

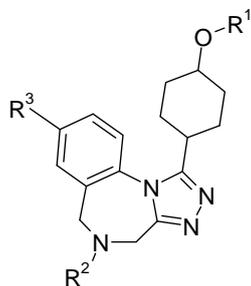
- 50 cis-8-cloro-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en un rendimiento del 81% a partir del clorhidrato de cis-8-cloro-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VI. EM m/e = 396 (M+H⁺).

Ejemplo 111

- 55 cis-8-cloro-5-metil-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 51% a partir del cis-8-cloro-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído de acuerdo con el procedimiento general VII. EM m/e = 410 (M+H⁺).

REIVINDICACIONES

1. El compuesto de la fórmula general I



I

5 en la que

R¹ es arilo o heteroarilo, sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes elegidos con independencia entre A;

R² es H,

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

10 -(CH₂)_q-R^a, en el que R^a es fenilo o un heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, cada uno de ellos está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes elegidos con independencia entre A,

-(CH₂)_rNR_iR_{ii},

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

15 -C(O)(CH₂)_qOC(O)-alquilo C₁₋₁₂,

-C(O)(CH₂)_qNR_iR_{ii},

-C(O)-alquilo C₁₋₁₂, dicho alquilo está sin sustituir o sustituido por uno o más OH, halógeno, ciano o alcoxi C₁₋₁₂, -S(O)₂-alquilo C₁₋₁₂,

-S(O)₂NR_iR_{ii},

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

q es el número 1, 2, 3 ó 4,

25 r es el número 2, 3 ó 4,

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

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

R³ es Cl o F,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

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

R¹ es un resto hidrocarburo aromático cíclico monovalente formado por un anillo aromático mono- o bicíclico, un anillo aromático monocíclico monovalente de 5 ó 6 eslabones o aromático bicíclico monovalente de 9 ó 10 eslabones que contiene de uno a cuatro heteroátomos en el anillo, elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son C,

35 cada uno de ellos está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes elegidos con independencia entre A; y

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

40 3. El compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que R¹ es un resto hidrocarburo aromático cíclico monovalente formado por un anillo monoaromático.

4. El compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que R¹ es naftilo, fenilo, pirazinilo, piridazinilo, piridinilo o pirimidinilo.

45 5. El compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que R¹ es fenilo, 4-fluor-fenilo, 4-cianofenilo, 4-trifluormetil-fenilo, 3-cloro-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 3-ciano-fenilo, 3-metil-fenilo, 3-t-butil-fenilo, 3-trifluormetil-fenilo, 2-fluor-fenilo, 2-ciano-fenilo, 2-metil-fenilo, 3,5-di-fluor-fenilo, naft-2-ilo, naft-1-ilo, piridin-3-ilo, 5-cloro-piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, 6-cloro-piridin-2-ilo, 3-fluor-piridin-2-ilo, 5-fluor-piridin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo, 2,6-di-metil-pirimidin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirazin-2-ilo, piridin-4-ilo o piridazin-3-ilo.

50 6. El compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que R¹ es fenilo, 4-fluor-fenilo, 4-cianofenilo, 4-trifluormetil-fenilo, 3-cloro-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 3-ciano-fenilo, 3-metil-fenilo, 3-t-butil-fenilo, 3-trifluormetil-fenilo, 2-fluor-fenilo, 2-ciano-fenilo, 2-metil-fenilo, 3,5-di-fluor-fenilo, naft-2-ilo, naft-1-ilo, piridin-3-ilo, 5-

cloro-piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, 6-cloro-piridin-2-ilo, 2,6-di-metil-pirimidin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirazin-2-ilo, piridin-4-ilo o piridazin-3-ilo.

5 7. El compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en el que R¹ es fenilo o piridinilo.

8. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en el que R² es H,

10 alquilo C₁₋₁₂, sin sustituir o sustituido por uno o más OH o F,
 -(CH₂)_q-R^a, en el que R^a es fenilo o un heteroarilo de 5 ó 6 eslabones y q es el número 1, 2, 3 ó 4, con preferencia el 1,
 -C(O)-alquilo C₁₋₁₂,
 -C(O)(CH₂)_qNRⁱRⁱⁱ, en el que Rⁱ y Rⁱⁱ con independencia entre sí son H o alquilo C₁₋₁₂, con preferencia alquilo C₁₋₁₂, y q es el número 1, 2, 3 ó 4, con preferencia el 1,
 15 -C(O)O-alquilo C₁₋₁₂,
 -S(O)₂-alquilo C₁₋₁₂, o
 S(O)₂NRⁱRⁱⁱ, en el que Rⁱ y Rⁱⁱ con independencia entre sí son H o alquilo C₁₋₁₂, con preferencia alquilo C₁₋₁₂.

20 9. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, en el que R² es H,

alquilo C₁₋₁₂, sin sustituir o sustituido por uno o más OH,
 -(CH₂)_q-R^a, en el que R^a es fenilo o un heteroarilo de 5 ó 6 eslabones y q es el número 1, 2, 3 ó 4, con preferencia el 1,
 25 -C(O)-alquilo C₁₋₁₂,
 -C(O)(CH₂)_qNRⁱRⁱⁱ, en el que Rⁱ y Rⁱⁱ con independencia entre sí son H o alquilo C₁₋₁₂, con preferencia alquilo C₁₋₁₂, y q es el número 1, 2, 3 ó 4, con preferencia el 1,
 -C(O)O-alquilo C₁₋₁₂,
 -S(O)₂-alquilo C₁₋₁₂, o
 30 -S(O)₂NRⁱRⁱⁱ, en el que Rⁱ y Rⁱⁱ con independencia entre sí son H o alquilo C₁₋₁₂, con preferencia alquilo C₁₋₁₂.

10. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, en el que R² es alquilo C₁₋₁₂.

35 11. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, en el que R² es 2-hidroxi-etilo, 2-fluor-etilo, 2,2-difluor-etilo, -C(O)CH₂N(Me)₂, -C(O)metilo, -CH₂-piridin-2-ilo, -COO-t-butilo, H, i-propilo, metilo, -S(O)₂metilo o -S(O)₂N(metilo)₂.

40 12. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11, en el que R² es 2-hidroxi-etilo, -C(O)-CH₂N(Me)₂, -C(O)metilo, -CH₂-piridin-2-ilo, -COO-t-butilo, H, i-propilo, metilo, -S(O)₂metilo o -S(O)₂N(metilo)₂.

13. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12, en el que R² es metilo.

14. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13, en el que R³ es Cl.

45 15. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14, dicho compuesto se elige entre:

trans-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 trans-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno, clorhidrato,
 trans-8-cloro-5-metil-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 50 trans-1-[8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-il]-etanona,
 trans-8-cloro-5-metanosulfonil-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
 trans-2-[8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-il]-etanol,
 trans-8-cloro-5-isopropil-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
 dimetilamida del ácido trans-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-sulfónico,
 trans-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5-piridin-2-ilmetil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
 55 trans-1-[8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-il]-2-dimetilamino-etanona,
 trans-8-fluor-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 trans-8-cloro-5-metil-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
 cis-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 cis-8-cloro-5-metil-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
 60 trans-8-cloro-1-[4-(4-fluor-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 trans-8-cloro-1-[4-(4-fluor-fenoxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno, clorhidrato,
 trans-8-cloro-1-[4-(4-fluor-fenoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(4-ciano-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 trans-4-[4-(8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-1-il)-ciclohexiloxi]-benzonitrilo,
 65 trans-8-cloro-1-[4-(4-trifluorometil-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,

- trans-8-cloro-1-[4-(3-cloro-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-1-[4-(3-cloro-fenoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(3-metoxi-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
5 trans-8-cloro-1-[4-(3-metoxi-fenoxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno, clorhidrato,
trans-8-cloro-1-[4-(3-metoxi-fenoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
trans-3-[4-(8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-1-il)-ciclohexiloxi]-benzonitrilo,
trans-8-cloro-1-(4-m-toliloxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-1-(4-m-toliloxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno, clorhidrato,
10 trans-8-cloro-5-metil-1-(4-m-toliloxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-1-[4-(3-tert-butil-fenoxi)-ciclohexil]-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-1-[4-(2-fluor-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-1-[4-(2-fluor-fenoxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno, clorhidrato,
15 trans-8-cloro-1-[4-(2-fluor-fenoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(2-ciano-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-2-[4-(8-cloro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-1-il)-ciclohexiloxi]-benzonitrilo, clorhidrato,
trans-2-[4-(8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-1-il)-ciclohexiloxi]-benzonitrilo,
20 trans-8-cloro-1-(4-o-toliloxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-5-metil-1-(4-o-toliloxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(3,5-difluor-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-1-[4-(3,5-difluor-fenoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(naftalen-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(naftalen-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
25 trans-8-cloro-1-[4-(piridin-3-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(piridin-3-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-piridin-3-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-piridin-3-iloxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
30 trans-8-cloro-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno, clorhidrato,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(6-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
35 trans-8-cloro-1-[4-(6-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno, clorhidrato,
trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(pirimidin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
cis-8-cloro-1-[4-(pirimidin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
40 trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(pirimidin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(pirazin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(pirazin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(pirimidin-4-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(pirimidin-4-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
45 trans-8-cloro-1-[4-(piridazin-3-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
cis-8-cloro-1-[4-(piridazin-3-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
cis-8-cloro-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
50 cis-8-cloro-5-metil-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(3-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
55 trans-8-cloro-1-[4-(6-metil-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-(2,2-difluor-etil)-1-[4-(6-metil-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-(2-fluor-etil)-1-[4-(5-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-etil-1-[4-(3-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
60 trans-8-cloro-5-etil-1-[4-(5-fluor-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-etil-1-[4-(6-metil-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno o
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(6-metil-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno.

16. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 15, dicho compuesto se elige entre el trans-8-cloro-5-metil-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y el trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno.

17. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16, dicho compuesto es el trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno.

5 18. Un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 17 para el uso de sustancia terapéuticamente activa.

10 19. Un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 17 para el uso en la prevención o el tratamiento de la dismenorrea, disfunción sexual masculina o femenina, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, ansiedad, trastornos depresivos, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia y comportamiento agresivo.

20. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 17.