

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 433 215**

51 Int. Cl.:

C07D 313/08 (2006.01)

C07C 35/52 (2006.01)

C07C 43/192 (2006.01)

C07C 215/42 (2006.01)

C07C 215/64 (2006.01)

C07C 217/08 (2006.01)

C07C 217/74 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 407/04 (2006.01)

C07D 295/092 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.04.2009** **E 09738096 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2013** **EP 2297089**

54 Título: **Derivados de benzocicloheptano y benzoxepina**

30 Prioridad:

28.04.2008 EP 08155261

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

10.12.2013

73 Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

72 Inventor/es:

SCHOENTJES, BRUNO;
PONCELET, ALAIN, PHILIPPE;
DOYON, JULIEN, GEORGES, PIERRE-OLIVIER;
LINDERS, JOANNES, THEODORUS, MARIA;
MEERPOEL, LIEVEN y
VER DONCK, LUC, AUGUST, LAURENTIUS

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 433 215 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de benzocicloheptano y benzoxepina

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a derivados de benzocicloheptano y benzoxepina que tienen actividad moduladora del receptor de grelina, en particular propiedades agonistas del receptor de grelina (propiedades agonistas de GHS1A-r). La invención se refiere además a métodos para su preparación y a composiciones farmacéuticas que los comprenden. La invención también se refiere al uso de dichos compuestos para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad mediante la activación del receptor de grelina.

Descripción de la figura

La figura 1 describe el contenido gástrico (medido como unidades de extinción de rojo fenol) restante 15 minutos tras la administración de una comida de prueba que contiene rojo fenol mediante alimentación por sonda oral en ratones GHS1A-r^{+/+} (WT) y GHS1A-r^{-/-} (KO) pretratados con una solución salina (vehículo) o compuesto 3 (10 mg/kg, s.c.) 30 minutos antes de la comida (datos individuales y media, n=3).

20 **Descripción de técnica antecedente**

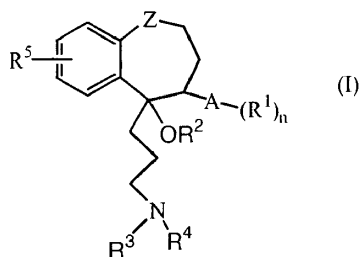
Protiva *et al.*, Collection of Czechoslovak Chemical Communications, 37(6), 1972, 2081-2090, se refieren a análogos heterocíclicos y de benzocicloheptenos como posibles fármacos. Se da a conocer que los efectos farmacodinámicos de los compuestos son débiles. Protiva *et al.*, Collection of Czechoslovak Chemical Communications, 37(3), 1972, 868-886, se refieren a análogos heterocíclicos y de benzocicloheptenos como posibles fármacos. Se da a conocer que incluso si varios de los compuestos descritos presentaban indicaciones de actividades interesantes, los hallazgos experimentales no justificaban en ningún caso individual estudios farmacológicos o toxicológicos detallados adicionales.

El documento US 6.013.809 describe benzocicloalquenos heterocíclicos sustituidos y el uso de los mismos como sustancias que tienen un efecto analgésico.

Descripción de la invención

Los compuestos de la invención difieren de los compuestos de la técnica anterior en estructura, en su actividad farmacológica y/o potencia farmacológica.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula



incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en la que:

A representa fenilo, tienilo, furanilo o un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno; en la que dicho fenilo, tienilo, furanilo o heterociclo aromático de 6 miembros puede estar opcionalmente condensado con fenilo o un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno;

Z representa CH₂ u O;

R¹ representa halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alquiloilo C₁₋₄, polihaloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, amino, mono o di(alquilo C₁₋₄)amino; o

en el caso de que A represente fenilo entonces dos sustituyentes R¹ adyacentes pueden tomarse juntos para formar un radical de fórmula

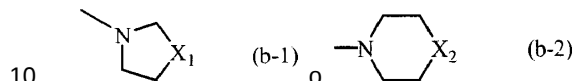
-O-CH₂-O- (a-1); o

-O-CH₂-CH₂-O- (a-2);

R² representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

5 R³ y R⁴ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₆ o fenilalquilo C₁₋₄; o

R³ y R⁴ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un radical de fórmula (b-1) o (b-2)



representando X₁ CH₂ o CHOH; y representando X₂ CH₂, O o NR⁶;

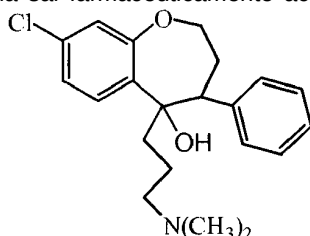
R⁵ representa hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ o trifluorometilo;

15

R⁶ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-carbonilo C₁₋₄, feniloxycarbonilo;

n representa un número entero de valor 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

20 un N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo; siempre que el



compuesto sea distinto de

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para prevenir o tratar una enfermedad mediante la activación del receptor de grelina, en particular para

25

Tal como se usó anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento, alquilo C₁₋₄ como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen desde 1 hasta 4 átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo; alquilo C₁₋₆ como grupo o parte de un grupo defines radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen desde 1 hasta 6 átomos de carbono tales como el grupo definido por alquilo C₁₋₄ y pentilo, hexilo, 2-metilbutilo y similares.

30

El término halo es genérico para flúor, cloro, bromo y yodo. Tal como se usó anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento, polihaloalquilo C₁₋₄ como grupo o parte de un grupo se define como alquilo C₁₋₄ mono o polihalosustituido, por ejemplo metilo sustituido con uno o más átomos de flúor, por ejemplo, difluorometilo o trifluorometilo, 1,1-difluoro-etilo o 1,1-difluoro-2,2,2-trifluoroetilo y similares. En el caso de que más de un átomo de halógeno estén unidos a un grupo alquilo C₁₋₄ dentro de la definición de polihaloalquilo C₁₋₄, pueden ser iguales o diferentes.

35

40

Cuando aparece cualquier variable más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

Líneas trazadas desde los sustituyentes hacia los sistemas de anillos indican que el enlace puede estar unido a cualquiera de los átomos del anillo adecuados.

45

Para uso terapéutico, sales de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, ya sean farmacéuticamente aceptables o no están incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

50

Las sales farmacéuticamente aceptables tal como se mencionó anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento pretenden comprender las formas de sales de adición de ácido no tóxicas terapéuticamente activas que pueden formar los compuestos de fórmula (I). Estas últimas pueden obtenerse convenientemente tratando la forma de base con ácidos apropiados tales como ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos hidrácidos, por ejemplo clorhídrico, bromhídrico y similares; ácido sulfúrico; ácido nítrico; ácido fosfórico y

55

similares; o ácidos orgánicos, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiacético, 2-hidroxiopropanoico, 2-oxopropanoico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, 4-metilbencenosulfónico, ciclohexanosulfónico, 2-hidroxibenzoico, 4-amino-2-hidroxibenzoico y ácidos similares. A la inversa, la forma de sal puede convertirse mediante tratamiento con álcali en la forma de base libre.

Los compuestos de fórmula (I) que contienen protones ácidos pueden convertirse en sus formas de sales de adición de metal o amina no tóxicas terapéuticamente activas mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las sales farmacéuticamente aceptables tal como se mencionó anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento también pretenden comprender las formas de sales de adición de metal o amina no tóxicas terapéuticamente activas (formas de sales de adición de base) que pueden formar los compuestos de fórmula (I). Formas de sales de adición de base apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo aminas alifáticas y aromáticas primarias, secundarias y terciarias tales como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina, la benzatina, N-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, sales de hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares.

A la inversa, la forma de sal puede convertirse mediante tratamiento con ácido en la forma de ácido libre.

El término sal también comprende las sales de amonio cuaternario (aminas cuaternarias) que pueden formar los compuestos de fórmula (I) mediante reacción entre un nitrógeno básico de un compuesto de fórmula (I) y un agente cuaternizante apropiado, tal como, por ejemplo, un haluro de alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, haluro de arilo, haluro de alquilcarbonilo C_{1-6} , haluro de arilcarbonilo o haluro de arilalquilo C_{1-6} , por ejemplo yoduro de metilo o yoduro de bencilo, en los que arilo representa fenilo sustituido o no sustituido. También pueden usarse otros reactivos con buenos grupos salientes, tales como por ejemplo trifluorometanosulfonatos de alquilo C_{1-6} , metanosulfonatos de alquilo C_{1-6} y p-toluenosulfonatos de alquilo C_{1-6} . Una amina cuaternaria tiene un nitrógeno cargado positivamente. Los contraiones farmacéuticamente aceptables incluyen cloro, bromo, yodo, trifluoroacetato, acetato, triflato, sulfato, sulfonato. El contraión de elección puede introducirse usando resinas de intercambio iónico.

Preferiblemente, el término sal significa las formas de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y las formas de sales de adición de metal o amina farmacéuticamente aceptables.

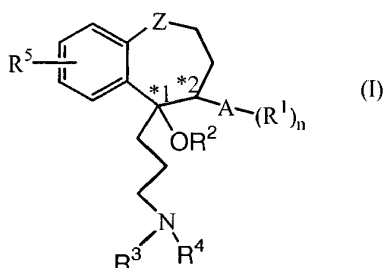
Las formas de N-óxido de los presentes compuestos pretenden comprender los compuestos de fórmula (I) en los que uno o varios átomos terciarios de nitrógeno se oxidan para dar el denominado N-óxido.

El término solvato comprende los hidratos y las formas de adición de disolvente que pueden formar los compuestos de fórmula (I), así como las sales de los mismos. Ejemplos de tales formas son por ejemplo hidratos, alcoholatos y similares.

Se apreciará que algunos de los compuestos de fórmula (I) y sus N-óxidos, sales y solvatos pueden contener uno o más centros de quiralidad y existir como formas estereoquímicamente isoméricas.

El término "formas estereoquímicamente isoméricas" tal como se usó anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento define todas las posibles formas estereoisoméricas que pueden presentar los compuestos de fórmula (I), y sus N-óxidos, sales o solvatos. A menos que se mencione o se indique lo contrario, la designación química de compuestos indica la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isoméricas, así como cada una de las formas isoméricas individuales de fórmula (I) y sus N-óxidos, sales o solvatos, sustancialmente libres, es decir, asociados con menos del 10%, preferiblemente menos del 5%, en particular menos del 2% y lo más preferiblemente menos del 1% de los otros isómeros. Por tanto, cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica por ejemplo como cis, esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero trans. O si un compuesto de fórmula (I) se especifica por ejemplo como cis (+), esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero cis(-).

A partir de la fórmula (I) es evidente que los compuestos de esta invención tienen al menos dos átomos de carbono asimétricos en sus estructuras, concretamente el átomo de carbono que porta el sustituyente $-OR^2$ y $-CH_2CH_2CH_2-NR^3R^4$ y el átomo de carbono que porta el sustituyente $-A-(R^1)_n$. En la estructura a continuación, estos átomos de carbono asimétricos se indican con *1 y *2.



Dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes R^1 a R^5 , los compuestos de fórmula (I) pueden contener un tercer o más átomos de carbono asimétricos. En consecuencia, los compuestos de fórmula (I) pueden existir en diferentes formas estereoquímicamente isoméricas. A menos que se mencione o se indique lo contrario, la designación química de los compuestos indica la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isoméricas, conteniendo dichas mezclas todos los diaestereoisómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica.

La configuración absoluta de cada centro asimétrico puede indicarse mediante los descriptores estereoquímicos R y S, correspondiendo esta notación R y S a las reglas descritas en Pure Appl. Chem. 1976, 45, 11-30 y bien conocidas por el experto. Siguiendo las convenciones de la nomenclatura CAS, cuando dos centros estereogénicos de configuración absoluta conocida están presentes en una molécula, se asigna un descriptor R o S (basándose en la regla de secuencia de Cahn-Ingold-Prelog) al centro quiral con la numeración más baja, el centro de referencia. La configuración del segundo centro estereogénico se indica usando descriptores relativos $[R^*,R^*]$ o $[R^*,S^*]$, en los que la primera R^* se especifica siempre como el centro de referencia y $[R^*,R^*]$ indica centros con la misma quiralidad y $[R^*,S^*]$ indica centros de quiralidad diferente. Por ejemplo, si el centro quiral con la numeración más baja en la molécula tiene una configuración S y el segundo centro es R, el estereodescriptor se especificaría como S- $[R^*,S^*]$. Si se usan "α" y "β": la posición del sustituyente con la prioridad más alta en el átomo de carbono asimétrico en el sistema de anillos que tiene el número de anillos más bajo está siempre arbitrariamente en la posición "α" del plano medio determinado por el sistema de anillos. La posición del sustituyente con la prioridad más alta en el otro átomo de carbono asimétrico en el sistema de anillos en relación con la posición del sustituyente con la prioridad más alta en el átomo de referencia se denomina "α", si está en el mismo lado del plano medio determinado por el sistema de anillos, o "β", si está en el otro lado del plano medio determinado por el sistema de anillos.

Los términos cis y trans se usan en el presente documento según la nomenclatura de Chemical Abstracts (J. Org. Chem. 1970, 35 (9), 2849-2867), y se refieren a la posición de los sustituyentes en un resto de anillo, más en particular en el anillo de cicloheptano u oxepina en los compuestos de fórmula (I). Por ejemplo, cuando se establece la configuración cis o trans del anillo de cicloheptano u oxepina, se consideran el sustituyente con la prioridad más alta en el átomo de carbono *1 del anillo de cicloheptano u oxepina, y el sustituyente con la prioridad más alta en el átomo de carbono *2 del anillo de cicloheptano u oxepina (determinándose la prioridad de un sustituyente según las reglas de secuencia de Cahn-Ingold-Prelog). Cuando dichos dos sustituyentes con la prioridad más alta están en el mismo lado del anillo entonces la configuración se designa cis, si no, la configuración se designa trans.

Es evidente que los racematos cis y trans pueden resolverse además en sus isómeros ópticos, cis(+) y cis(-), trans(+) y trans(-) respectivamente mediante la aplicación de metodologías conocidas en la técnica. En el caso de que estén presentes centros asimétricos adicionales en los compuestos mencionados anteriormente, las mezclas de estereoisómeros resultantes pueden separarse adicionalmente mediante metodologías conocidas en la técnica descritas adicionalmente a continuación en el presente documento. Preferiblemente, si se desea una forma estereoquímica específica, dicho compuesto puede sintetizarse mediante métodos de preparación estereoselectivos, que emplean ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

Puesto que la configuración estereoquímica (cis o trans) puede estar ya fijada en productos intermedios de fórmula (II) por su protocolo de síntesis, todavía es posible separar las formas cis y trans en la fase de la preparación. Los productos intermedios de fórmula (II) tienen preferiblemente una configuración cis. Los compuestos de fórmula (I) derivados de los productos intermedios cis de fórmula (II) también tienen la configuración cis. Los compuestos de fórmula (I) tienen preferiblemente una configuración cis.

Las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de fórmula (I) pretenden estar abarcadas obviamente dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos de (I) pueden sintetizarse en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que pueden separarse entre sí siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de fórmula (I) pueden convertirse en las correspondientes formas de sales diastereoméricas mediante reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas de sales diastereoméricas se separan posteriormente, por ejemplo, mediante cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros se liberan de las mismas mediante un álcali. Una manera alternativa de separación de las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) implica cromatografía de líquidos usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas puras estereoquímicamente isoméricas también pueden derivarse de las

correspondientes formas puras estereoquímicamente isoméricas de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción se produzca estereoespecíficamente. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará mediante métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

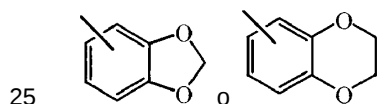
5 Algunos de los compuestos de fórmula (I) también pueden existir en su forma tautomérica. Tales formas aunque no se indican explícitamente en la fórmula (I) anterior pretenden estar incluidas dentro del alcance de la presente invención.

10 Siempre que se use a continuación en el presente documento, el término "compuestos de fórmula (I)" o cualquier subgrupo de los mismos también pretende incluir sus formas de N-óxido, sus sales, sus formas estereoquímicamente isoméricas y sus solvatos. De especial interés son los compuestos de fórmula (I) que son estereoquímicamente puros.

15 Siempre que se use anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento que los sustituyentes pueden seleccionarse cada uno independientemente de una lista de numerosas definiciones, están previstas todas las posibles combinaciones que sean químicamente posibles.

20 Una realización interesante de la presente invención son los compuestos de fórmula (I) en los que A representa fenilo o fenilo sustituido con de 1 a 5 sustituyentes R^1 , en particular de 1 a 3 sustituyentes R^1 , más en particular 1 ó 2 sustituyentes R^1 .

Una realización interesante de la presente invención son los compuestos de fórmula (I) en los que A representa



30 Una realización interesante de la presente invención son los compuestos de fórmula (I) en los que A representa un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno o A representa un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes R^1 , en particular de 1 a 3 sustituyentes R^1 , más en particular 1 ó 2 sustituyentes R^1 ; en particular A representa piridilo o pirimidinilo, estando cada uno de dicho piridilo o pirimidinilo opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes R^1 , en particular de 1 a 3 sustituyentes R^1 , más en particular 1 ó 2 sustituyentes R^1 .

35 Una realización interesante de la presente invención son los compuestos de fórmula (I) en los que A representa un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno; estando dicho heterociclo condensando con fenilo; estando dicho biciclo opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes R^1 , en particular de 1 a 3 sustituyentes R^1 , más en particular 1 ó 2 sustituyentes R^1 ; en particular A representa quinolinilo o quinolinilo sustituido con de 1 a 5 sustituyentes R^1 , en particular de 1 a 3 sustituyentes R^1 , más en particular 1 ó 2 sustituyentes R^1 .

40 Una realización interesante de la presente invención son los compuestos de fórmula (I) en los que A representa tienilo o furanilo.

45 Una realización interesante de la presente invención son los compuestos de fórmula (I) en los que A representa tienilo o furanilo, cada uno sustituido con 1 ó 2 sustituyentes R^1 .

50 Una realización interesante de la presente invención son los compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento como realización interesante, en los que Z representa CH_2 .

Una realización interesante de la presente invención son los compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento como realización interesante, en los que Z representa O.

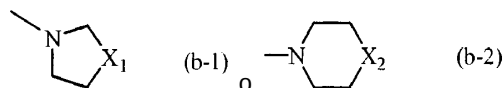
55 Una realización interesante de la presente invención son los compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento como realización interesante, en los que R^1 representa halo, hidroxilo, alquilo C_{1-4} o alquiloxilo C_{1-4} .

60 Una realización interesante de la presente invención son los compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento como realización interesante, en los que R^2 representa hidrógeno.

Una realización interesante de la presente invención son los compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento como realización interesante, en los que R^2 representa alquilo C_{1-4} , en particular metilo.

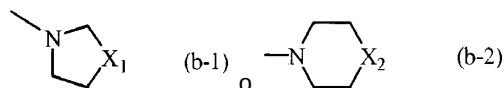
- 5 Una realización interesante de la presente invención son los compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento como realización interesante, en los que R^3 y R^4 representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-4} -alquilo C_{1-6} o fenilalquilo C_{1-4} ; o

- 10 R^3 y R^4 se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un radical de fórmula (b-1) o (b-2)



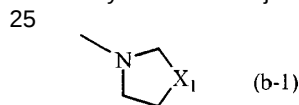
- 15 representando X_1 CH_2 o $CHOH$; y representando X_2 CH_2 , O o NH ; en particular R^3 y R^4 representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-4} -alquilo C_{1-6} o fenilalquilo C_{1-4} ; o

R^3 y R^4 se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un radical de fórmula (b-1) o (b-2)



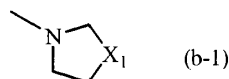
- 20 representando X_1 CH_2 o $CHOH$; y representando X_2 CH_2 ; más en particular R^3 y R^4 representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-4} -alquilo C_{1-6} o fenilalquilo C_{1-4} ; o

R^3 y R^4 se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un radical de fórmula (b-1)



representando X_1 CH_2 o $CHOH$; incluso más en particular R^3 y R^4 representan cada uno independientemente hidrógeno; alquilo C_{1-6} , en particular metilo o etilo; alquilo C_{1-4} -alquilo C_{1-6} , en particular metiloxietilo; o

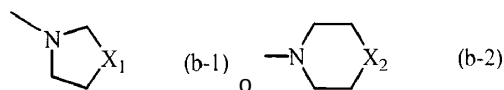
- 30 R^3 y R^4 se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un radical de fórmula (b-1)



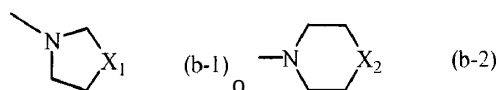
- 35 representando X_1 CH_2 o $CHOH$.

Una realización interesante de la presente invención son los compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento como realización interesante, en los que R^3 y R^4 representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-4} -alquilo C_{1-6} o fenilalquilo C_{1-4} ; en particular R^3 y R^4 representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-4} -alquilo C_{1-6} ; más en particular R^3 y R^4 representan cada uno independientemente hidrógeno, metilo, etilo o metoxietilo.

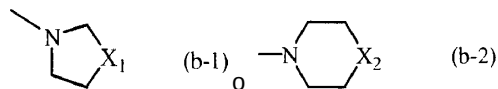
- 45 Una realización interesante de la presente invención son los compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento como realización interesante, en los que R^3 y R^4 se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un radical de fórmula (b-1) o (b-2)



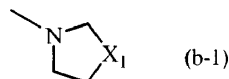
- 50 representando X_1 CH_2 o $CHOH$; y representando X_2 CH_2 , O o NR^6 ; en particular en los que R^3 y R^4 se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un radical de fórmula (b-1) o (b-2)



representando X_1 CH_2 o CHOH ; y representando X_2 CH_2 , O o NH ; más en particular en los que R^3 y R^4 se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un radical de fórmula (b-1) o (b-2)



representando X_1 CH_2 o CHOH ; y representando X_2 CH_2 ; incluso más en particular R^3 y R^4 se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un radical de fórmula (b-1)



representando X_1 CH_2 o CHOH .

- 15 Una realización interesante de la presente invención son los compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento como realización interesante, en los que R^5 representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquiloxilo C_{1-4} o trifluorometilo.
- 20 Una realización interesante de la presente invención son los compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento como realización interesante, en los que R^5 representa hidrógeno.
- 25 Una realización interesante de la presente invención son los compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento como realización interesante, en los que R^5 representa halo, alquilo C_{1-4} , alquiloxilo C_{1-4} o trifluorometilo; en particular halo, alquilo C_{1-4} o alquiloxilo C_{1-4} ; más en particular halo, metilo o metoxilo; incluso más en particular metilo o metoxilo.
- 30 Una realización interesante de la presente invención son los compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento como realización interesante, en los que n representa un número entero de valor 0. Esto significa que el sustituyente A no está sustituido.
- 35 Una realización interesante de la presente invención son los compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento como realización interesante, en los que n representa un número entero de valor 1 ó 2. Esto significa que el sustituyente A porta 1 ó 2 sustituyentes R^1 .
- 40 Una realización interesante de la presente invención son los compuestos de fórmula (I) en los que A representa fenilo, 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, piridilo, pirimidinilo, quinolinilo; estando cada uno de dichos anillos opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, hidroxilo, alquilo C_{1-4} o alquiloxilo C_{1-4} ; R^3 y R^4 representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquiloxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , fenilalquilo C_{1-4} ; o R^3 y R^4 se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar
- 45 pirrolidinilo opcionalmente sustituido en la posición 3 con hidroxilo; piperidinilo; morfolinilo; piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} o alquilcarbonilo C_{1-4} ; R^2 representa hidrógeno o metilo; R^5 representa hidrógeno, halo o alquiloxilo C_{1-4} , en particular hidrógeno, halo o metoxilo, incluso más en particular hidrógeno o metoxilo.
- 50 Una realización interesante de la presente invención son los compuestos de fórmula (I) o, siempre que sea posible, cualquier subgrupo de los mismos tal como se mencionó anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento como realización interesante, en los que los sustituyentes en el anillo de cicloheptano u oxepina tienen una configuración cis.
- 55 Una realización interesante de la presente invención son los compuestos de fórmula (I) en los que el compuesto se selecciona de:

oxalato de ($\pm$) cis-6-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-5-(3-dietilamino-propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ol;

oxalato de (±) cis-6-(3-cloro-fenil)-5-(3-dietilamino-propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ol;

oxalato de (±) cis-4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-5-(3-dietilamino-propil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-5-ol;

5 oxalato de (±) cis-6-(3-cloro-fenil)-5-(3-dimetilamino-propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ol;

(±) cis-6-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-5-(3-dimetilamino-propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ol;

10 oxalato de (±) cis-6-(4-cloro-fenil)-5-(3-dimetilamino-propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ol;

oxalato de (±) cis-5-(3-dimetilamino-propil)-6-(3-metoxi-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ol;

oxalato de (±) cis-5-(3-dimetilamino-propil)-6-(4-fluoro-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ol;

15 oxalato de (±) cis-5-(3-dimetilamino-propil)-6-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ol;

oxalato de (±) cis-6-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-5-{3-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-propil}-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ol;

20 oxalato de (±) cis-5-(3-dimetilamino-propil)-6-p-tolil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ol;

oxalato de (±) cis-5-(3-dietilamino-propil)-6-(4-fluoro-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ol;

oxalato de (±) cis-6-(2,4-difluoro-fenil)-5-(3-dimetilamino-propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ol;

25 oxalato de (±) cis-4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-5-(3-dimetilamino-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-5-ol;

oxalato de (±) cis-5-(3-dietilamino-propil)-6-p-tolil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ol;

30 clorhidrato de (±) cis-5-(3-dietilamino-propil)-6-(3-metoxi-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ol;

oxalato de (±) cis-6-(4-bromo-fenil)-5-(3-dimetilamino-propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ol;

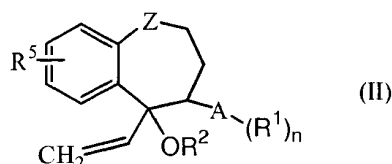
clorhidrato de (±) cis-6-(5-cloro-piridin-3-il)-5-(3-dimetilamino-propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ol;

35 (±) cis-5-(3-dimetilamino-propil)-6-quinolin-3-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ol;

clorhidrato de (±) cis-5-(3-dimetilamino-propil)-6-(6-metil-piridin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ol.

40 Una realización interesante de la presente invención es oxalato de (±) cis-6-(4-cloro-fenil)-5-(3-dimetilamino-propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ol.

La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (II),



45 incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en la que A, Z, R¹, R², R⁵ y n se definen como para los compuestos de fórmula (I);

50 un N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

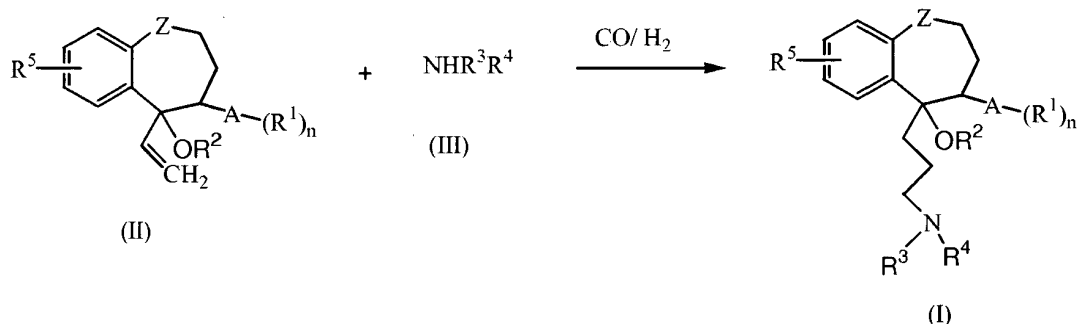
En particular, la presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (II) en la que los sustituyentes en el anillo de cicloheptano u oxepina tienen una configuración cis.

55 Siempre que sea posible, cualquier realización interesante para los compuestos de fórmula (I) tal como se enumeró anteriormente en el presente documento, también se mantiene para los compuestos de fórmula (II).

En general, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (II) con un producto intermedio de fórmula (III) en presencia de un catalizador adecuado, tal como por

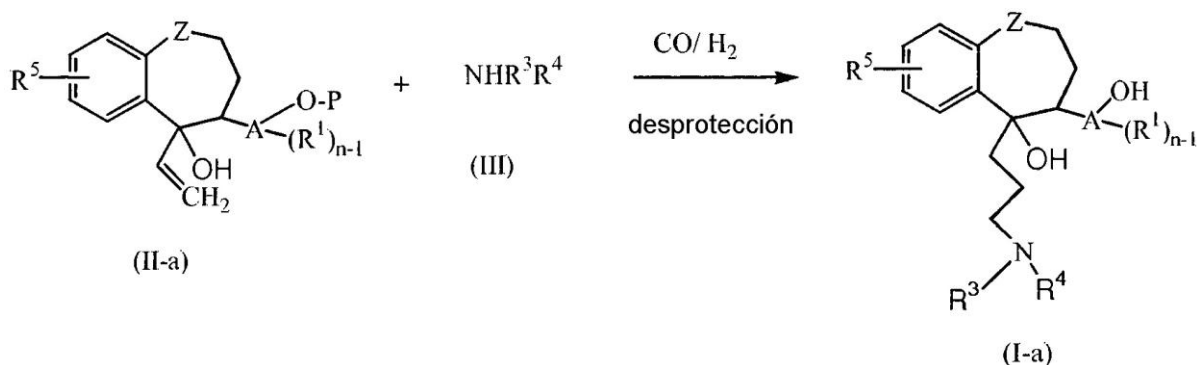
ejemplo $\text{Rh}(\text{cod})_2\text{BF}_4$, opcionalmente en presencia de un segundo catalizador (para la reducción), tal como por ejemplo $\text{Ir}(\text{cod})_2\text{BF}_4$, en presencia de un ligando adecuado, tal como por ejemplo Xantphos o X-Phos, en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano y un alcohol, por ejemplo metanol, en presencia de CO y H_2 (a presión) a temperatura elevada.

5



La reacción anterior también puede realizarse para formar un compuesto de fórmula (I-a) a partir de un producto intermedio de fórmula (II-a) en la que P representa un grupo protector adecuado, tal como por ejemplo $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, trimetilsililo, trietilsililo, bencilo, tetrahidropiranilo. Después de la reacción, el grupo protector puede eliminarse, por ejemplo mediante tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio en el caso de grupos protectores que contienen Si, para proporcionar el compuesto de fórmula (I-a).

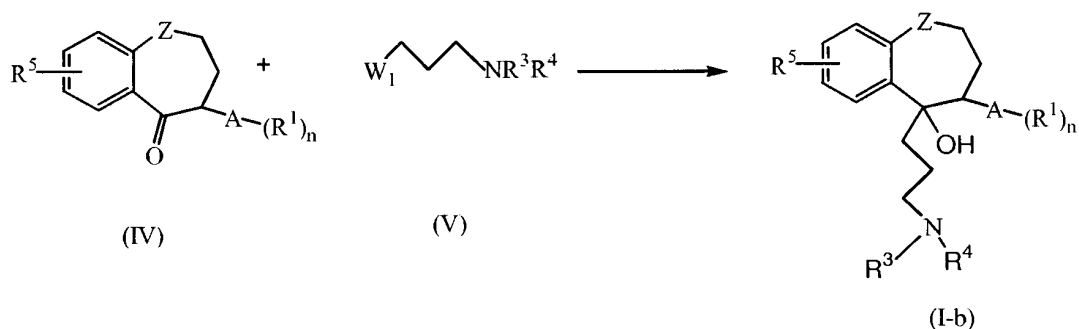
10



15

Los compuestos de fórmula (I) en los que R^2 representa hidrógeno, estando representados dichos compuestos por la fórmula (I-b), también pueden prepararse haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (IV) con un producto intermedio de fórmula (V) en la que W_1 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo cloro, bromo y similares, en presencia de Mg, un iniciador adecuado de la reacción de Grignard tal como por ejemplo 1,2-dibromoetano o cristales de I_2 , y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano o dietil éter.

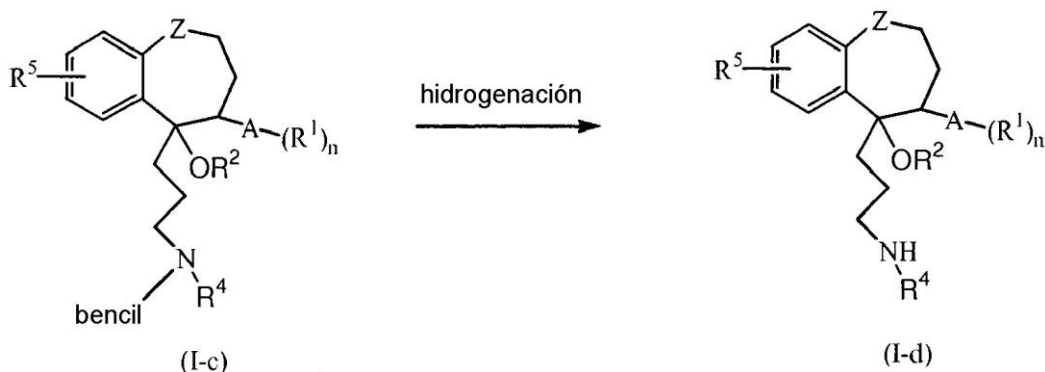
20



25

Los compuestos de fórmula (I) en los que R^3 representa bencilo, estando representados dichos compuestos por la fórmula (I-c), pueden convertirse en un compuesto de fórmula (I) en la que R^3 representa hidrógeno, estando representados dichos compuestos por la fórmula (I-d), mediante hidrogenación en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo paladio sobre carbón, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo metanol.

30



Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse adicionalmente convirtiendo los compuestos de fórmula (I) entre sí según reacciones de transformación de grupos conocidas en la técnica.

Los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse en las correspondientes formas de N-óxido siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente en su forma de N-óxido. Dicha reacción de N-oxidación puede llevarse a cabo generalmente haciendo reaccionar el material de partida de fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Los peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, por ejemplo peróxido de sodio, peróxido de potasio; los peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboperoxoico o ácido bencenocarboperoxoico sustituido con halo, por ejemplo ácido 3-clorobencenocarboperoxoico, ácidos peroxoalcanoicos, por ejemplo ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquilo, por ejemplo hidroperóxido de terc-butilo. Disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, por ejemplo etanol y similares, hidrocarburos, por ejemplo tolueno, cetonas, por ejemplo 2-butanona, hidrocarburos halogenados, por ejemplo diclorometano, y mezclas de tales disolventes.

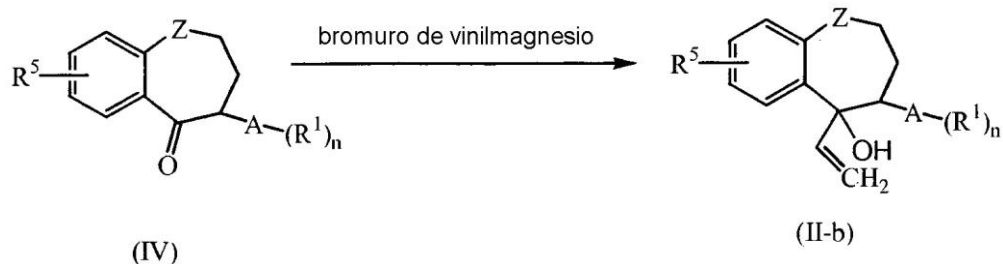
Los compuestos de fórmula (I) y algunos de los productos intermedios en la presente invención contienen al menos dos átomos de carbono asimétricos. Pueden obtenerse formas estereoquímicamente isoméricas puras de dichos compuestos y dichos productos intermedios mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, pueden separarse diaestereoisómeros mediante métodos físicos tales como cristalización selectiva o técnicas cromatográficas, por ejemplo distribución en contracorriente, cromatografía de líquidos quiral y métodos similares. Pueden obtenerse enantiómeros a partir de mezclas racémicas convirtiendo en primer lugar dichas mezclas racémicas con agentes de resolución adecuados tales como, por ejemplo, ácidos quirales, en mezclas de compuestos o sales diastereoméricas; luego separando físicamente dichas mezclas de compuestos o sales diastereoméricas mediante, por ejemplo, cristalización selectiva o técnicas cromatográficas, por ejemplo cromatografía de líquidos y métodos similares; y finalmente convirtiendo dichos compuestos o sales diastereoméricas separadas en los correspondientes enantiómeros. También pueden obtenerse formas isoméricas estereoquímicamente puras a partir de las formas isoméricas estereoquímicamente puras de los productos intermedios y materiales de partida apropiados, siempre que las reacciones que intervienen se produzcan estereoespecíficamente.

Una manera alternativa de separación de las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) y productos intermedios implica cromatografía de líquidos o cromatografía SFC (fluido supercrítico, *Super Critical Fluid*), en particular usando una fase estacionaria quiral.

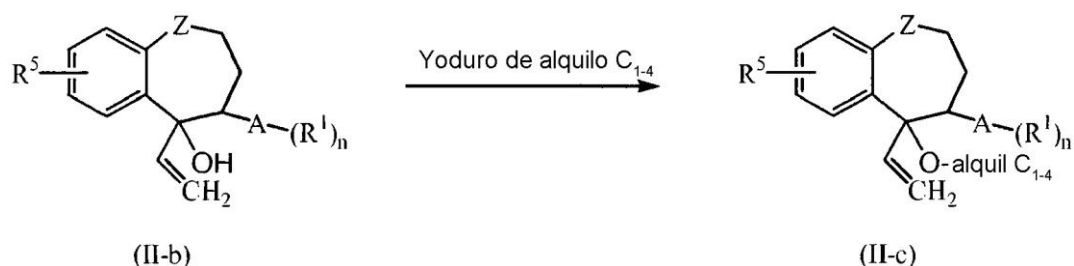
Los compuestos de fórmula (I) también pueden convertirse en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable mediante reacción con un ácido apropiado, tal como por ejemplo ácido clorhídrico o ácido oxálico, en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo 2-propanol, dietil éter, diisopropil éter.

Algunos de los productos intermedios y materiales de partida son compuestos conocidos y pueden estar disponibles comercialmente o pueden prepararse según procedimientos conocidos en la técnica.

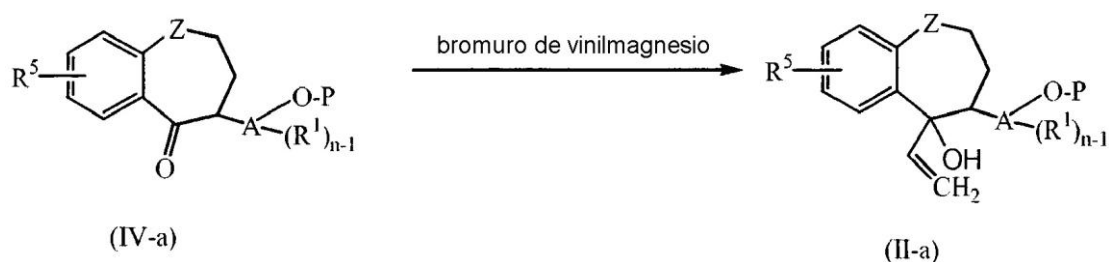
En general, los productos intermedios de fórmula (II) en los que R^2 representa hidrógeno, estando representados dichos productos intermedios por la fórmula (II-b), pueden prepararse haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (IV) con bromuro de vinilmagnesio, en presencia de un aditivo adecuado para impedir la enolización, tal como por ejemplo $CeCl_3$ u otros haluros de lantánido, tales como otros cloruros de lantánido, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano. Esta reacción se realiza preferiblemente a temperatura reducida, por ejemplo $-78^\circ C$ seguido por calentamiento hasta por ejemplo temperatura ambiente.



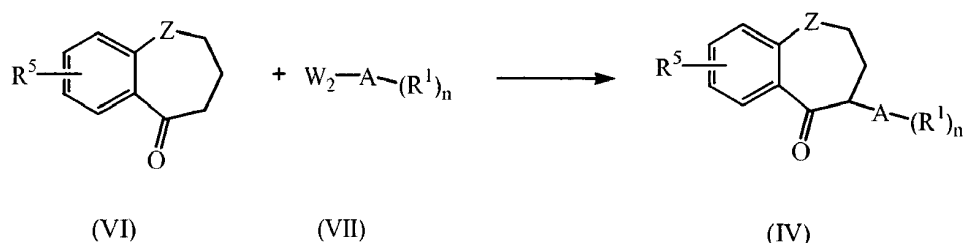
Los productos intermedios de fórmula (II-b) pueden convertirse en un producto intermedio de fórmula (II) en la que R^2 representa alquilo C_{1-4} , estando representados dichos productos intermedios por la fórmula (II-c), mediante
 5 reacción con yoduro de alquilo C_{1-4} , en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.



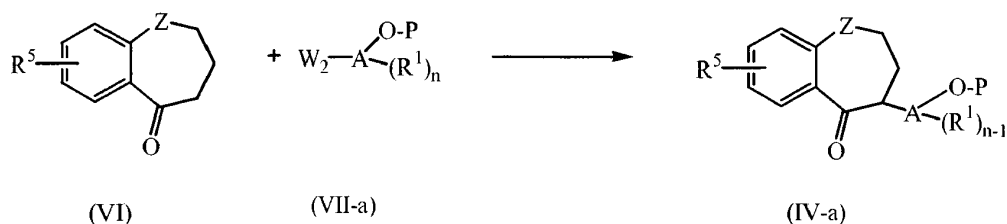
10 Los productos intermedios de fórmula (II-a) pueden prepararse haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (IV-a) con bromuro de vinilmagnesio, en presencia de un aditivo adecuado para impedir la enolización, tal como por ejemplo $CeCl_3$ u otros haluros de lantánido, tales como otros cloruros de lantánido, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.



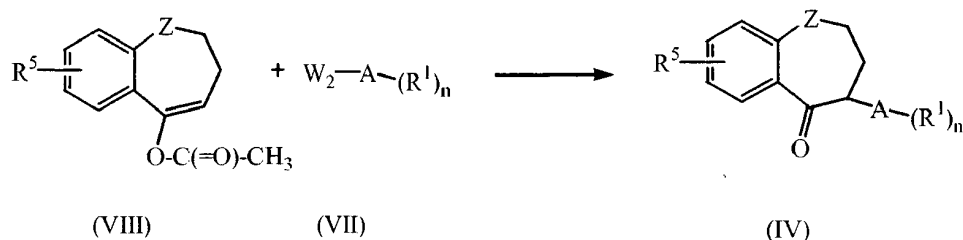
Los productos intermedios de fórmula (IV) pueden prepararse haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (VI) con un producto intermedio de fórmula (VII) en la que W_2 representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halo, por ejemplo bromo y similares, en presencia de un catalizador adecuado, tal como por
 20 ejemplo $Pd(OAc)_2$, un ligando adecuado, tal como por ejemplo Xantphos o tris-(1,1-dimetiletil)fosfina, una base adecuada, tal como por ejemplo Cs_2CO_3 o butóxido terciario de sodio, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo xileno o tetrahidrofurano. La reacción se realiza preferiblemente bajo atmósfera de nitrógeno y a temperatura elevada.



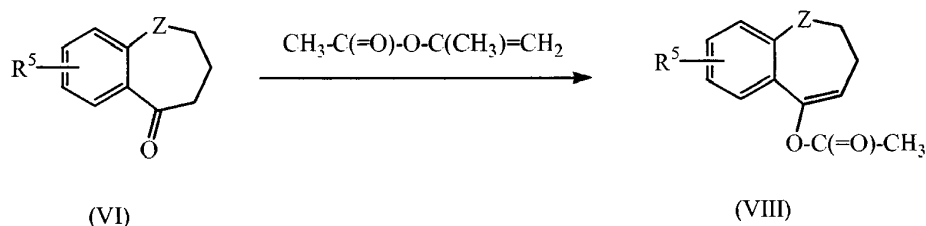
Los productos intermedios de fórmula (IV-a) pueden prepararse según la reacción anterior haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (VI) con un producto intermedio de fórmula (VII-a).



Los productos intermedios de fórmula (IV) también pueden prepararse haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (VIII) con un producto intermedio de fórmula (VII) en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo Pd(OAc)₂ en presencia de tri-*o*-tolilfosfina o diclorobis(tri-*o*-tolilfosfina)paladio, tributilmetoxiestano, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tolueno, opcionalmente en presencia de KF.



- 10 Los productos intermedios de fórmula (VIII) pueden prepararse haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (VI) con CH₃-C(=O)-O-C(CH₃)=CH₂ en presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido *p*-toluenosulfónico.



Parte farmacológica

Los compuestos de fórmula (I) y cualquier subgrupo de los mismos muestran propiedades agonistas del receptor de grelina.

La grelina es una hormona peptídica endógena descubierta a finales de la década de 1990. Se produce predominantemente en el estómago y se mostró que es el ligando natural para el receptor de secretágeno de hormona de crecimiento de tipo 1 (GHS1A-r) (Kojima *et al.*, Nature 1999, 402:656-660). Este receptor acoplado a proteína G se clonó por primera vez sólo hace unos cuantos años (Howard *et al.*, Science 1996, 273:974-977) y se expresa predominantemente en el cerebro (núcleo arqueado y ventromedial en el hipotálamo, el hipocampo y la sustancia negra) y en la hipófisis. Aparte de estos tejidos, el receptor también se ha detectado en otras zonas del sistema nervioso central y en diversos tejidos periféricos, por ejemplo glándulas suprarrenal y tiroides, corazón, pulmón, riñón, músculos esqueléticos y el tracto gastrointestinal.

En la hipófisis, la activación de GHS1A-r induce la secreción de hormona de crecimiento, que se cree es una de las funciones principales del sistema grelina-GHS1A-r. (El GHS1A-r es funcional y estructuralmente diferente del receptor de la hormona de liberación de hormona de crecimiento (GHRH).) Se ha mostrado que otro papel importante de la señalización mediada por grelina es la estimulación del apetito y el comportamiento de alimentación en favor de una regulación positiva de la homeostasis de energía, favoreciendo de ese modo la adiposidad, y contribuyendo por tanto a la obesidad. Tal como se sugirió recientemente, la grelina puede por tanto denominarse péptido "saginario" (de engorde).

Aparte de la estimulación de la secreción de hormona de crecimiento y la regulación positiva de la homeostasis de energía, la grelina y muchos secretágenos de hormona de crecimiento sintéticos también han mostrado: 1) presentar actividades hipotalámicas que dan como resultado una estimulación de la secreción de prolactina (PRL) y ACTH; 2) influir negativamente el eje hipofisario-gonadal tanto a nivel central como periférico; 3) influir en el sueño y el comportamiento; 4) controlar la motilidad gástrica y la secreción de ácido; 5) modular la función pancreática exocrina y endocrina y afectar a los niveles de glucosa, 6) modular la homeostasis del cartílago y hueso, 7) modular el sistema inmunitario, así como 8) tener efectos sobre la proliferación celular (Van der Lely *et al.*, Endocrine Reviews

2004, 25:426-457; Lago *et al.*, Vitamins and Hormones. 2005, 71:405-432).

La dilucidación de estos diversos efectos de la grelina facilita el camino a enfoques terapéuticos para el tratamiento de diversas enfermedades en las que la grelina y/o su receptor desempeñan un papel. Antes del descubrimiento de la grelina, ya se habían puesto en marcha esfuerzos en el desarrollo de compuestos secretágonos de hormona de crecimiento para tratar estados relacionados con deficiencias de hormona de crecimiento, desde finales de la década de 1970 (Bowers, Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes 2000, 7:168-174). Los compuestos diseñados para ser activos por vía oral para la estimulación de la liberación de hormona de crecimiento que se han sometido a prueba en seres humanos incluyen péptidos pequeños, tales como hexarelina (Zentaris) e ipamorelina (Novo Nordisk) y análogos de adenosina, así como moléculas pequeñas tales como capmorelina (Pfizer), L-252,564 (Merck), MK-0677 (Merck), NN7203 (Novo Nordisk), G-7203 (Genentech), S-37435 (Kaken), SM-130868 (Sumitomo) y otros. Tras la identificación de grelina como el ligando endógeno para GHS1A-r, se ha confirmado que estos compuestos interaccionan con GHS1A-r y se comportan como agonistas. Se mostró que muchos de estos compuestos en modelos experimentales presentaban efectos funcionales muy similares a los descritos para la grelina.

Desde el descubrimiento de la grelina y la descripción posterior de la miríada de sus diversos papeles y efectos fisiológicos, los esfuerzos de descubrimiento de fármacos se han expandido a una gama más amplia de posibles aplicaciones terapéuticas tales como trastornos digestivos que requieren terapia procinética. Los ejemplos de tales estados pueden incluir gastroparesia idiopática o diabética, íleo posoperatorio, disfunción intestinal inducida por opiodes, síndrome del intestino corto, pseudo-obstrucción intestinal crónica, emesis, estreñimiento tal como asociado con la fase de hipomotilidad del síndrome del intestino irritable (SII), vaciamiento gástrico retardado asociado con estados debilitantes, enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), úlceras gástricas y otros (Murray *et al.*, Gastroenterology 2003, 125:1492-1502). Además, se encuentran a menudo estados similares en medicina veterinaria, lo que implica que los agentes terapéuticos también pueden ser de uso en este área. Por nombrar sólo un ejemplo, el cólico es una disfunción de la motilidad gastrointestinal que constituye la principal causa de muerte entre los caballos.

Según datos de la bibliografía, un estudio interno demostró que la administración intravenosa de grelina a ratones estimula el vaciamiento gástrico de una comida de prueba ($DE_{50} = 0,100$ mg/kg, intervalo de confianza del 95% 0,058-0,174). Pero de manera interesante, la grelina administrada hasta 2,5 mg/kg no tuvo ningún efecto en ratones transgénicos con una delección de GHS1A-r. Estas observaciones confirman que las propiedades procinéticas gastrointestinales de ligandos de grelina están mediadas por la interacción directa con GHS1A-r. Por tanto, se anticipa que moléculas pequeñas que muestran afinidad por el GHS1A-r y que lo activan estimulan en general la motilidad gastrointestinal, y en particular el vaciamiento gástrico.

La actividad procinética de la grelina parece ser independiente de los efectos secretores de hormona de crecimiento y probablemente está mediada por la ruta muscarínica vagal-colinérgica. Los niveles de dosis requeridos son equivalentes a los necesarios para los efectos de secreción de hormona de crecimiento y estimulación del apetito de la hormona (Peeters, Physiol. Pharmacol. 2003, 54 (supl. 4):95-103). Aparte de los efectos de estimulación de GHS1A-r sobre el sistema gastrointestinal, se anticipa también que los agonistas de GHS1A-r afectan a otros sistemas en los que se implicado que la grelina desempeña un papel importante en su funcionamiento. Estos incluyen por ejemplo aspectos de reproducción tales como control de la fertilidad masculina y femenina (anticoncepción) (la grelina inhibe la secreción de la hormona luteinizante así como de la testosterona) (Arvat *et al.*, Endocrine 2001, 14:35-43; Barreiro y Tena-Sempere, Mol Cell Endocrinol 2004, 226:1-9); desarrollo neonatal en el que la grelina influye en la lactancia (Nakahara *et al.*, Biochem Biophys Res Comm 2003, 303:751-755) así como control por la hormona de crecimiento del crecimiento posnatal en niños que nacen pequeños para su edad gestacional (Cianfarani *et al.*, Hormone Research 2006, 65 (supl. 3):70-74); el sistema cardiovascular (la grelina es un potente vasodilatador, por tanto los agonistas de grelina tienen potencial para el tratamiento de insuficiencia cardíaca crónica y cardioprotección: Nagaya y Kangawa, Regul. Pept. 2003, 114:71-77, y Curr. Opin. Pharmacol. 2003, 3:146-151; publicación de solicitud de patente internacional WO 2004/014412), así como trastornos del sistema nervioso central tales como ansiedad, alteración cognitiva (Carlini *et al.*, Biochem. Biophys. Res. Commun. 2002, 299:739-743), depresión incluyendo síntomas de tipo depresivo de estrés crónico (Lutter *et al.*, Nature Neuroscience (2008), vol. 11, n.º 7: 752-753), trastornos neurodegenerativos por ejemplo trastornos con neurodegeneración de la sustancia negra pars compacta, tales como por ejemplo enfermedad de Parkinson (se encontró que la grelina tenía un efecto neuroprotector) (Jiang *et al.*, Experimental neurology (2008) 212: 532-537; Dong *et al.*, J. Mol. Neurosci. (2009), 37:182-189; WO2008/143835). Las propiedades de estimulación del apetito de la grelina indican que los agonistas de GHS1A-r también pueden ser agentes útiles en el tratamiento de estados tales como caquexia y anorexia nerviosa. Además, basándose en otras diversas respuestas a la administración de grelina que se han descrito, también se prevé el uso terapéutico de agonistas de grelina en trastornos tales como: pacientes con bajos niveles de cortisol o síntomas de insuficiencia corticosuprarrenal (estimulación de la liberación de ACTH), alteraciones de los ritmos de sueño-vigilia (la grelina promueve el estado de vigilia (Szentirmai *et al.*, Am J Physiol 2007, 292:R575-R585)), insuficiencia pancreática exocrina tal como en seres humanos afectados por fibrosis quística o pancreatitis crónica (la grelina estimula la secreción pancreática (Am J of Physiol 2006:290:01350-G1358)), protección del órgano durante la pancreatitis (Dembinski *et al.*, J Physiol Pharmacol 2003, 54:561-573.), osteoporosis (la grelina regula directamente la formación de hueso) (Fukushima *et al.*, J Bone Min Res 2005:20:790-798)), la memoria y el aprendizaje (Diano *et al.*, Nature Neuroscience 2006, 9:381-388).

Basándose en las observaciones mencionadas anteriormente, se cree que el uso de agonistas de grelina es de interés terapéutico, particularmente para el tratamiento de trastornos digestivos que requieren terapia procinética, tales como por ejemplo gastroparesia idiopática o diabética, íleo posoperatorio, disfunción intestinal inducida por opiodes, síndrome del intestino corto, pseudo-obstrucción intestinal crónica, emesis, estreñimiento tal como asociado con la fase de hipomotilidad del síndrome del intestino irritable (SII), vaciamiento gástrico retardado asociado con estados debilitantes, enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), úlceras gástricas, cólico; para el tratamiento de cardiovascular trastornos tales como por ejemplo insuficiencia cardíaca crónica o proporcionar cardioprotección, así como para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central tales como por ejemplo ansiedad, alteración cognitiva, depresión incluyendo síntomas de tipo depresivo de estrés crónico, trastornos neurodegenerativos por ejemplo trastornos con neurodegeneración de la sustancia negra pars compacta, tales como por ejemplo enfermedad de Parkinson; para estimular el apetito tal como en el tratamiento de caquexia y anorexia nerviosa; para el tratamiento de pacientes con bajos niveles de cortisol o síntomas de insuficiencia corticoadrenal; para el tratamiento de alteraciones del ritmo de sueño-vigilia; para el tratamiento de insuficiencia pancreática exocrina tal como en seres humanos afectados por fibrosis quística o pancreatitis crónica; para la protección del órgano durante la pancreatitis; para el tratamiento de osteoporosis; para mejorar la memoria y el aprendizaje. Los agonistas de grelina también pueden usarse como anticonceptivos.

Debido a su actividad agonista de GHS1A-r, los compuestos de fórmula (I), sus N-óxidos, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables son útiles como medicamento, en particular para el tratamiento o la prevención, en particular para el tratamiento, de una enfermedad, cuyo tratamiento o prevención se ve afectada, mediada o facilitada por la activación del receptor GHS1A-r.

En vista de las propiedades farmacológicas descritas anteriormente, los compuestos de fórmula (I), sus N-óxidos, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables, pueden usarse como medicamento, en particular pueden usarse como medicamento para el tratamiento o la prevención, en particular para el tratamiento, de una enfermedad, cuyo tratamiento o prevención se ve afectada, mediada o facilitada por la activación del receptor GHS1A-r; más en particular los compuestos de fórmula (I), sus N-óxidos, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse para el tratamiento o la prevención, en particular para el tratamiento, de una enfermedad, cuyo tratamiento o prevención se ve afectada, mediada o facilitada por la activación del receptor GHS1A-r. En particular, los presentes compuestos pueden usarse para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad, cuyo tratamiento o prevención se ve afectada, mediada o facilitada por la activación del receptor GHS1A-r, en particular para tratar una enfermedad, cuyo tratamiento se ve afectado, mediado o facilitado por la activación del receptor GHS1A-r. Más en particular, los compuestos de la invención pueden usarse para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir, en particular tratar, un trastorno digestivo que requiere terapia procinética, tal como por ejemplo gastroparesia idiopática o diabética, íleo posoperatorio, disfunción intestinal inducida por opiodes, síndrome del intestino corto, pseudo-obstrucción intestinal crónica, emesis, estreñimiento tal como asociado con la fase de hipomotilidad del síndrome del intestino irritable (SII), vaciamiento gástrico retardado asociado con estados debilitantes, enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), úlceras gástricas, cólico; un trastorno cardiovascular tal como por ejemplo insuficiencia cardíaca crónica o proporcionar cardioprotección; un trastorno del sistema nervioso central tal como por ejemplo ansiedad, alteración cognitiva, depresión incluyendo síntomas de tipo depresivo de estrés crónico, trastornos neurodegenerativos por ejemplo trastornos con neurodegeneración de la sustancia negra pars compacta, tales como por ejemplo enfermedad de Parkinson; osteoporosis; alteración del ritmo de sueño-vigilia; insuficiencia pancreática exocrina tal como en seres humanos afectados por fibrosis quística o pancreatitis crónica; para estimular el apetito tal como en el tratamiento de caquexia y anorexia nerviosa; para el tratamiento de un paciente con bajos niveles de cortisol o síntomas de insuficiencia corticoadrenal; para la protección del órgano durante la pancreatitis; para aumentar la memoria y el aprendizaje.

En vista de la utilidad de los compuestos de fórmula (I), se proporciona un método de tratamiento de un mamífero de sangre caliente, incluyendo un ser humano, que padece, o un método de prevención de que un mamífero de sangre caliente, incluyendo un ser humano, padezca una enfermedad, cuyo tratamiento o prevención se ve afectada, mediada o facilitada por la activación del receptor GHS1A-r; en particular un método de tratamiento de un mamífero de sangre caliente, incluyendo un ser humano, que padece una enfermedad, cuyo tratamiento se ve afectado, mediado o facilitado por la activación del receptor GHS1A-r. Dichos métodos comprenden la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, a un mamífero de sangre caliente, incluyendo un ser humano.

La presente invención también proporciona composiciones para prevenir o tratar una enfermedad, cuyo tratamiento o prevención se ve afectada, mediada o facilitada por la activación del receptor GHS1A-r; en particular para tratar una enfermedad, cuyo tratamiento se ve afectado, mediado o facilitado por la activación del receptor GHS1A-r. Dichas composiciones comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), una forma de N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Como composiciones apropiadas pueden citarse todas las composiciones empleadas habitualmente

para administrar sistemáticamente fármacos. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal, como principio activo en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, portador que puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para su administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en forma farmacéutica unitaria adecuada, particularmente, para administración por vía oral, por vía rectal, por vía percutánea o mediante inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma farmacéutica oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y disoluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el portador comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros componentes, por ejemplo, para ayudar en la solubilidad. Pueden prepararse, por ejemplo, disoluciones inyectables en las que el portador comprende solución salina, disolución de glucosa o una mezcla de solución salina y disolución de glucosa. También pueden prepararse suspensiones inyectables en cuyo caso pueden emplearse portadores líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. También se incluyen preparaciones en forma sólida, que se pretende que se conviertan, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinado opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, aditivos que no introducen un efecto perjudicial significativo en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de diversas maneras, por ejemplo, como un parche transdérmico, como una pipeta para aplicación en la piel, como una pomada.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse mediante inhalación o insuflación por medio de métodos y formulaciones empleadas en la técnica para la administración mediante esta manera. Por tanto, en general los compuestos de la presente invención pueden administrarse a los pulmones en forma de una disolución, una suspensión o un polvo seco. Cualquier sistema desarrollado para el suministro de disoluciones, suspensiones o polvos secos mediante inhalación o insuflación oral o nasal es adecuado para la administración de los presentes compuestos.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse por vía tópica en forma de gotas, en particular colirios. Dichos colirios pueden estar en forma de una disolución o una suspensión. Cualquier sistema desarrollado para el suministro de disoluciones o suspensiones como colirios es adecuado para la administración de los presentes compuestos.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma de farmacéutica unitaria por su facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Forma farmacéutica unitaria tal como se usa en el presente documento se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas farmacéuticas unitarias son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvo, obleas, supositorios, disoluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiples segregados de los mismos.

La dosificación y frecuencia exactas de administración dependen del compuesto de fórmula (I) particular usado, el estado particular que está tratándose, la gravedad del estado que está tratándose, la edad, el peso, el sexo, el grado de trastorno y el estado físico general del paciente particular así como otros medicamentos que puede estar tomando el individuo, tal como saben bien los expertos en la técnica. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz puede disminuirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente desde el 0,05 hasta el 99% en peso, más preferiblemente desde el 0,1 hasta el 70% en peso, incluso más preferiblemente desde el 0,1 hasta el 50% en peso del principio activo, y, desde el 1 hasta 99,95% en peso, más preferiblemente desde el 30 hasta el 99,9% en peso, incluso más preferiblemente desde el 50 hasta el 99,9% en peso de un portador farmacéuticamente aceptable, basándose todos los porcentajes en el peso total de la composición.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

Parte experimental

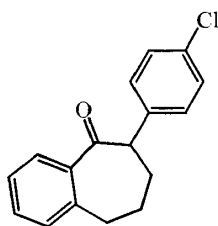
A continuación en el presente documento, el término "DCM" significa diclorometano, "MeOH" significa metanol, "EtOAc" significa acetato de etilo, "DIPE" significa diisopropil éter, "THF" significa tetrahidrofurano, "CL-EM" significa

cromatografía de líquidos/espectrometría de masas, "eq." significa equivalente, "HPLC" significa cromatografía de líquidos de alta resolución, "t.a." significa temperatura ambiente, "Rh(COD)₂BF₄" significa tetrafluoroborato(1-) de bis[(1,2,5,6-η)-1,5-ciclooctadieno]rodio(1+), "Ir(COD)₂BF₄" significa tetrafluoroborato(1-) de bis[(1,2,5,6-η)-1,5-ciclooctadieno]iridio(1+), "Pd(OAc)₂" significa acetato de paladio, "X-Phos" significa dicitclohexil[2',4',6'-tris(1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-il]-fosfina, "Xantphos" significa (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis[difenilfosfina], "CFS" significa cromatografía de fluidos supercríticos, "MeI" significa yoduro de metilo, "NH₄OAc" significa acetato de amonio, "c.s." significa cantidad suficiente y "t.a." significa temperatura ambiente.

A. PREPARACIÓN DE LOS PRODUCTOS INTERMEDIOS

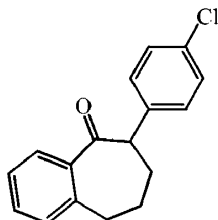
Ejemplo A1

a-1) Preparación del producto intermedio 1



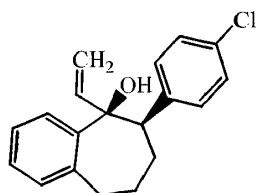
Se mezcló una mezcla de 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ona (37,2 ml, 0,2480 mol), 1-bromo-4-clorobenceno (47,4 g, 0,2480 mol) y Cs₂CO₃ (179,2 g) en xileno (600 ml) y se purgó con N₂. Se añadieron Pd(OAc)₂ (2,8 g) y X-Phos (11,6 g) y se calentó la mezcla de reacción hasta 150°C. Posteriormente, se enfrió la mezcla hasta t.a. y se filtró. Se diluyó el filtrado con DCM. Se lavó esta mezcla orgánica con una disolución de NH₄Cl acuosa, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante destilación (destilación de Kugelrohr) para proporcionar 44 g del producto intermedio 1 (66%).

a-2) Preparación del producto intermedio 1



Se agitó una mezcla de THF (100 ml), Pd(OAc)₂ (1,4 g, 0,0062 mol) y terc-butóxido de sodio (8,3 g, 0,0870 mol) durante 15 minutos a t.a. bajo atmósfera de N₂. Entonces, en primer lugar se añadió tris(1,1-dimetiletil)fosfina (1,3 g, 0,0062 mol), posteriormente se añadió 1-bromo-4-clorobenceno (10,8 g, 0,0560 mol) y finalmente se añadió 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ona (10 g, 0,0624 mol). Se calentó lentamente la mezcla de reacción hasta 50°C y se mantuvo la mezcla a esta temperatura durante 3 horas tras lo cual se agitó durante la noche a t.a. Se calentó de nuevo la mezcla durante 4 horas a 75°C y entonces se enfrió hasta t.a. Se extinguió la mezcla con una disolución saturada de NH₄Cl y se extrajo 3x con DCM. Se lavaron los extractos orgánicos combinados (H₂O), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (eluyente: DCM). Se concentraron las fracciones puras a vacío. Se trituro el residuo en n-hexano. Se separó el precipitado por filtración y se secó (40°C, 2 horas) para proporcionar 2,9 g del producto intermedio 1.

b) Preparación del producto intermedio 2

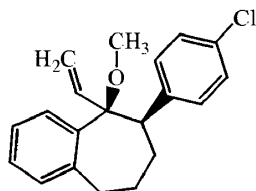


CIS, estereoquímica relativa

Se secó CeCl₃ (112 g, 0,450 mol) durante la noche a 140°C y entonces se enfrió hasta t.a. y se agitó en THF (c.s.) durante 90 minutos. Se enfrió la suspensión de color blanco hasta -78°C y se añadió bromuro de vinilmagnesio (0,7 M en THF) (450 ml, 0,315 mol) gota a gota a lo largo de 30 minutos. Se agitó la suspensión de color naranja

claro durante 30 minutos y se añadió una mezcla del producto intermedio 1 (40 g, 0,150 mol) en THF (500 ml) gota a gota a lo largo de 30 minutos. Se permitió que se calentara lentamente la mezcla de reacción durante la noche hasta t.a. Posteriormente, se extinguió la mezcla con una disolución de NH_4Cl acuosa. Se separó el residuo pegajoso por filtración y se lavó con éter. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con éter. Se lavaron las fases orgánicas combinadas (H_2O), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporó el filtrado para proporcionar un aceite marrón espeso. Rendimiento: producto intermedio 2.

c) Preparación del producto intermedio 14

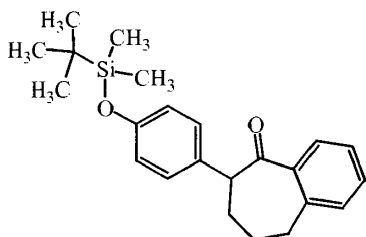


CIS, estereoquímica relativa

Se agitó el producto intermedio 2 (1 g, 0,0033 mol) en THF (50 ml). Se añadió NaH (0,3 g, 0,006 mol) y se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos. Se añadió Mel y se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Posteriormente, se concentró la mezcla, se lavó (H_2O), se secó, se filtró y se evaporó el disolvente (a vacío). Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/heptano 50/50). Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,7 g del producto intermedio 14.

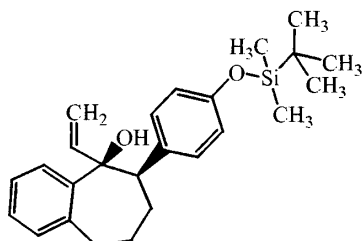
Ejemplo A2

a) Preparación del producto intermedio 3



Se mezcló una mezcla de 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ona (18,6 ml, 0,124 mol), (4-bromofenoxi)-terc-butildimetilsilano (30,34 ml, 0,124 mol) y CsCO_3 (89,6 g) en xileno (400 ml) y se purgó con N_2 . Posteriormente, se añadieron $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1,4 g) y X-Phos (5,80 g) y se calentó la mezcla de reacción hasta 150°C y se agitó durante la noche a 80°C . Se enfrió la mezcla hasta t.a., se filtró, se diluyó con DCM, se lavó (disolución de NH_4Cl), se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Tras el tratamiento final, se purificó el residuo mediante HPLC en fase inversa (Shandon Hyperprep® C18 BDS (Sílice desactivada para base) 8 μm , 250 g, D.I. 5 cm). Se aplicó un gradiente con 3 fases móviles. Fase A: disolución de NH_4HCO_3 al 0,25% en agua; Fase B: MeOH; Fase C: CH_3CN). Se recogieron las fracciones deseadas. Tras el tratamiento final, se obtuvieron 6,61 g del producto intermedio 3.

b) Preparación del producto intermedio 4



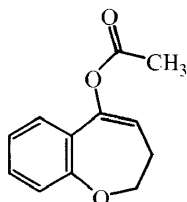
CIS, estereoquímica relativa

Se agitó CeCl_3 (14,7 g) en THF (150 ml; seco) para formar una suspensión. Se agitó esta mezcla durante 2 horas. Entonces, se añadió bromuro de vinilmagnesio (0,7 M en THF) (57 ml, 0,040 mol) gota a gota a lo largo de 15 minutos a -78°C . Posteriormente, se añadió el producto intermedio 3 (6,61 g, 0,018 mol) gota a gota a lo largo de 90 minutos y se agitó la mezcla a -78°C durante 2 horas. A continuación, se calentó lentamente la mezcla de reacción hasta t.a. (durante la noche). Entonces, se enfrió de nuevo la mezcla hasta 0°C y se extinguió con una disolución de NH_4Cl . Se filtró la mezcla sobre Dicalite. Se evaporó el disolvente y se añadió DCM al residuo. Se lavó esta mezcla

orgánica (disolución de NH_4Cl), se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el compuesto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en columna (eluyente: desde heptano hasta DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 6,05 g del producto intermedio 4 (85%).

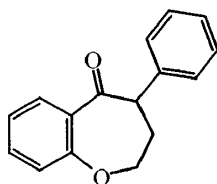
5 Ejemplo A3

a) Preparación del producto intermedio 5



Se agitó una mezcla de 2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-5-ona (2 g, 0,0120 mol), 2-acetoxi-1-propeno (2,9 ml, 0,0260 mol) y ácido p-toluenosulfónico (0,24 g, 0,0010 mol) y se sometió a reflujo durante la noche. Se añadió EtOAc. Se lavó la fase orgánica con K_2CO_3 (disolución al 10%), se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo (3,2 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/EtOAc 95/5; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Proporcionando: 2,6 g del producto intermedio 5 (100%).

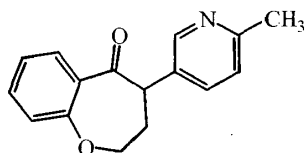
b) Preparación del producto intermedio 6



Se añadió una disolución de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,03 g, 0,0001 mol) y tri-O-tolilfosfina (0,08 g, 0,0002 mol) a una disolución del producto intermedio 5 (2,6 g, 0,0130 mol) en tolueno (25 ml). Posteriormente, se añadieron bromobenceno (1,5 ml, 0,0140 mol) y tributilmetoxiestannano (3,7 ml, 0,0130 mol) y se agitó la mezcla de reacción y se sometió a reflujo durante la noche. Se añadió K_2CO_3 y se filtró la mezcla sobre Celite. Se lavó el Celite con EtOAc. Se lavó el filtrado (disolución acuosa saturada de NaCl), se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo (2,7 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/EtOAc 97/3; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 1,1 g del producto intermedio 6. (36%).

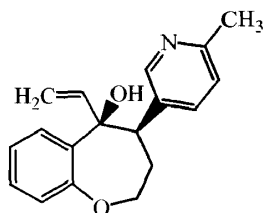
Ejemplo A4

a) Preparación del producto intermedio 7



Se agitó una mezcla de 2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-5-ona (3,8 g, 0,023 mol), 5-bromo-2-metilpiridina (4 g, 0,023 mol), Cs_2CO_3 (18 g) y xileno (100 ml) y se purgó con N_2 durante 20 minutos. Se añadieron $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,27 g) y X-Phos (1,18 g) y se agitó la mezcla de reacción y se sometió a reflujo bajo atmósfera de N_2 durante 5 horas. Entonces, se enfrió la mezcla y se filtró. Se lavó el filtrado con una disolución de NH_4Cl acuosa. Se secó la fase orgánica y se concentró. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 95/5). Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 4,5 g del producto intermedio 7.

b) Preparación del producto intermedio 8



CIS, estereoquímica relativa

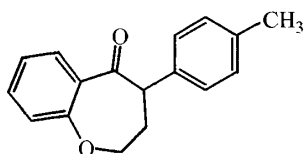
5

Se secó CeCl_3 (5,9 g) durante la noche a vacío a 140°C . Se agitó el CeCl_3 secado en THF (60 ml) durante 2 horas bajo atmósfera de N_2 . Se enfrió esta mezcla hasta -78°C y se añadió bromuro de vinilmagnesio (32 ml, 0,032 mol; disolución 1 M en THF) a lo largo de un periodo de 10 minutos. Posteriormente, se añadió el producto intermedio 7 (2,2 g, 0,008 mol) en THF (50 ml) a lo largo de 30 minutos. Se permitió que se calentara la mezcla de reacción hasta t.a. y se agitó durante 1 hora. Entonces, se enfrió la mezcla de reacción sobre hielo y se añadió una disolución de NH_4Cl acuosa (6 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora y entonces se filtró. Se secó el filtrado, se filtró y se evaporó el disolvente del filtrado. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 98/2). Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 1,2 g del producto intermedio 8.

10

15 Ejemplo A5

a) Preparación del producto intermedio 9

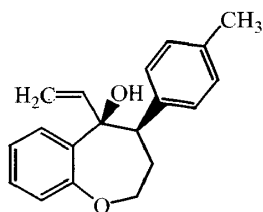


20

Se agitó una mezcla de 1-bromo-4-metilbenceno (3,2 g, 0,018709 mol), 2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-5-ona (3 g, 0,018497 mol), Cs_2CO_3 (18 g, 0,055245 mol) y xileno (100 ml) y se purgó con N_2 durante 20 minutos. Se añadieron $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,27 g, 0,000456 mol) y X-Phos (1,18 g) y se sometió la mezcla de reacción a reflujo bajo N_2 durante 5 horas. Entonces, se enfrió la mezcla y se filtró. Se lavó el filtrado con una disolución de NH_4Cl . Se secó la fase orgánica y se concentró. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (eluyente: DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 4 g del producto intermedio 9 (85,7%).

25

b) Preparación del producto intermedio 10



30

CIS, estereoquímica relativa

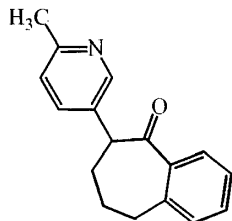
Se secó CeCl_3 (10,8 g, 0,043818 mol) durante la noche a vacío a 140°C . Se agitó el CeCl_3 secado en THF (150 ml) durante 2 horas (bajo atmósfera de N_2). Entonces, se enfrió la mezcla hasta -78°C y se añadió bromuro de vinilmagnesio (4 equivalentes; disolución 1 M en THF) en 10 minutos. Posteriormente, el producto intermedio 9 (4 g, 0,015853 mol) y THF (50 ml) en 30 minutos. Se permitió que se calentara la mezcla de reacción hasta t.a. y se agitó durante la noche. Entonces, se enfrió la mezcla sobre hielo y se añadieron 10 ml de una disolución de NH_4Cl . Se agitó la mezcla durante 1 hora y entonces se filtró. Se secó el filtrado, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 3,4 g del producto intermedio 10 (76,5%).

35

40

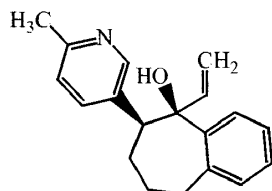
Ejemplo A6

a) Preparación del producto intermedio 11



Se calentó una mezcla de 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ona (1,6 g, 0,010 mol), 5-bromo-2-metilpiridina (1,7 g, 0,010 mol), Pd(OAc)₂ (0,11 g, 0,0005 mol), X-Phos (0,477 g, 0,001 mol) y Cs₂CO₃ (6,5 g, 0,022 mol) en xileno (c.s.) durante la noche a 140°C. Entonces, se enfrió la mezcla de reacción, se evaporó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de Biotage eluyendo con un gradiente de MeOH al 0-5%/DCM. Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente, proporcionando el producto intermedio 11.

b) Preparación del producto intermedio 12

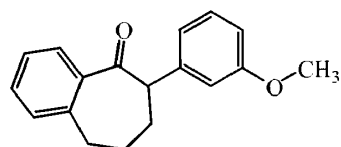


CIS, estereoquímica relativa

Se secó CeCl₃ (7,46 g, 0,020 mol) a 80°C bajo 0,02 mBar durante 2 horas. Entonces, a 110°C durante 1 hora y finalmente a 140°C durante 2 horas. Tras enfriar, se agitó el polvo de color blanco en THF seco (75 ml) bajo atmósfera de N₂ a t.a. durante 90 minutos. Se enfrió esta suspensión de color blanco hasta -78°C y se añadió bromuro de vinilmagnesio (0,7 M en THF) (20 ml) gota a gota para obtener una suspensión de color amarillo claro. Tras 1 hora, se añadió el producto intermedio 11 (1,65 g, 0,00657 mol) en THF (c.s.) gota a gota a -78°C y se agitó la mezcla durante 1 hora. Posteriormente, se calentó la mezcla hasta -20°C y se extinguió la mezcla con una disolución de NH₄Cl acuosa. Entonces, se diluyó la mezcla con H₂O adicional y se filtró a través de Celite. Se extrajo el filtrado con éter, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 5%/DCM. Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente. Se llevó el aceite resultante a DIPE y se añadió n-heptano. Cristalizó un sólido que se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 1,12 g del producto intermedio 12 (sólido de color blanquecino).

Ejemplo A7

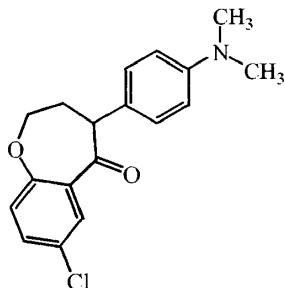
Preparación del producto intermedio 13



Se agitó una mezcla de acetato de 6,7-dihidro-5H-benzociclohepten-9-ol (3 g, 0,0150 mol), 1-bromo-3-metoxibenceno (2,2 ml, 0,0180 mol), diclorobis(tri-o-tolilfosfina)-paladio (0,23 g, 0,0082 mol) y tributilmetoxiastannano (0,23 g, 0,0082 mol) en tolueno (30 ml) y se sometió a reflujo durante la noche. Se añadió KF (10%) y se agitó la mezcla durante la noche a t.a. Se filtró el precipitado sobre Celite. Se lavó el Celite con EtOAc. Se extrajo el filtrado con EtOAc y se lavaron las fases orgánicas combinadas (con disolución acuosa saturada de NaCl). Se secó la fase orgánica separada (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/EtOAc de 95/5 a 90/10; 20-45 µm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, proporcionando 1,8 g del producto intermedio 13 (45%).

Ejemplo A8

a) Preparación del producto intermedio 15



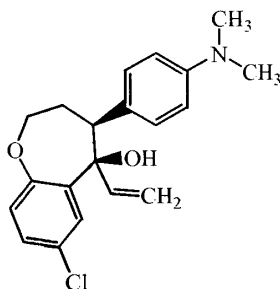
5

Se calentó una mezcla de 7-cloro-3,4-dihidro-1-benzoxepin-5(2H)-ona (9,8 g, 0,050 mol), 4-bromo-N,N-dimetilbencenamina (9,5 g, 0,050 mol), X-Phos (2,4 g), Cs₂CO₃ (4,11 g) y Pd(OAc)₂ (0,65 g) en xileno (150 ml) hasta 110-120°C durante 6 horas bajo atmósfera de N₂. Tras la reacción, se filtró la mezcla y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (eluyente: éter de petróleo/EtOAc 1/1). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo a partir de etanol para dar 8,2 g del producto intermedio 15 como un sólido de color púrpura (rendimiento del 51,9%).

10

b) Preparación del producto intermedio 16

15



CIS, estereoquímica relativa

20

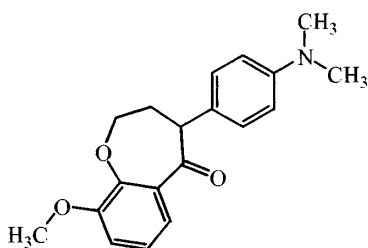
25

Se seca CeCl₃ (0,0239 mol) durante la noche a vacío a 140°C. Se agita el CeCl₃ secado en THF (60 ml) durante 2 horas bajo atmósfera de N₂. Se enfría esta mezcla hasta -78°C y se añade bromuro de vinilmagnesio (0,032 mol; disolución 1 M en THF) a lo largo de un periodo de 10 minutos. Posteriormente, se añade el producto intermedio 15 (0,008 mol) en THF (50 ml) a lo largo de 30 minutos. Se permite que se caliente la mezcla de reacción hasta t.a. y se agita durante 1 hora. Entonces, se enfría la mezcla de reacción sobre hielo y se añade una disolución de NH₄Cl acuosa (6 ml). Se agita la mezcla de reacción durante 1 hora y entonces se filtra. Se seca el filtrado, se filtra y se evapora el disolvente del filtrado. Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna. Rendimiento: producto intermedio 16.

Ejemplo A9

a) Preparación del producto intermedio 17

30

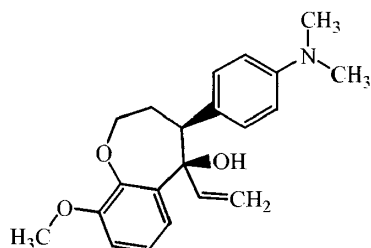


35

Se calentó una mezcla de 3,4-dihidro-9-metoxi-1-benzoxepin-5(2H)-ona (1,92 g, 0,010 mol), 4-bromo-N,N-dimetilbencenamina (2,0 g, 0,010 mol), X-Phos (0,48 g), Cs₂CO₃ (6,54 g) y Pd(OAc)₂ (0,12 g) en xileno (40 ml) hasta 110-120°C durante 12 horas bajo atmósfera de N₂. Tras la reacción, se filtró la mezcla y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (eluyente: éter de petróleo/EtOAc 10/1). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo en etanol para dar 1,2 g del producto

intermedio 17 como un sólido de color blanco (rendimiento del 38,7%).

b) Preparación del producto intermedio 18

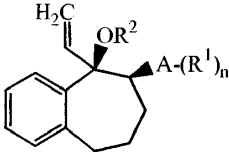
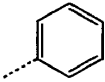
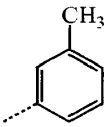
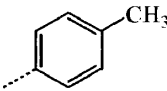
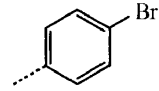
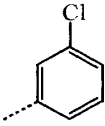
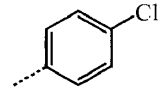
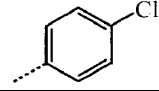


CIS, estereoquímica relativa

Se seca CeCl_3 (0,0239 mol) durante la noche a vacío a 140°C . Se agita el CeCl_3 secado en THF (60 ml) durante 2 horas bajo atmósfera de N_2 . Se enfría esta mezcla hasta -78°C y se añade bromuro de vinilmagnesio (0,032 mol; disolución 1 M en THF) a lo largo de un periodo de 10 minutos. Posteriormente, se añade el producto intermedio 17 (0,008 mol) en THF (50 ml) a lo largo de 30 minutos. Se deja calentar la mezcla de reacción hasta t.a. y se agita durante 1 hora. Entonces, se enfría la mezcla de reacción sobre hielo y se añade una disolución de NH_4Cl acuosa (6 ml). Se agita la mezcla de reacción durante 1 hora y entonces se filtra. Se seca el filtrado, se filtra y se evapora el disolvente del filtrado. Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna. Rendimiento: producto intermedio 18.

Las tablas 1 a 3 enumeran compuestos de fórmula (II), que se prepararon por analogía con los ejemplos anteriores (N.º Ej.) y se usaron durante la síntesis de los compuestos de fórmula (I).

Tabla 1

			(±)-CIS (5S,6R;5R,6S) (estereoquímica relativa)
N.º P. int.	N.º Ej.	R ²	A-(R ¹) _n
19	A1.b	--H	
20	A1.b	--H	
21	A1.b	--H	
22	A1.b	--H	
23	A1.b	--H	
2	A1.b	--H	
14	A1.c	--CH ₃	

24	A1.b	--H	
25	A1.b	--H	
26	A1.b	--H	
27	A1.b	--H	
28	A1.b	--H	
29	A1.b	--H	
4	A2.b	--H	
30	A1.b	--H	
31	A1.b	--H	
32	A1.b	--H	
33	A1.b	--H	
34	A1.b	--H	
35	A1.b	--H	

Tabla 2

		(±)-CIS (4R,5S;4S,5R) (estereoquímica relativa)
N.º P. int.	N.º Ej.	A-(R ¹) _n

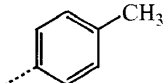
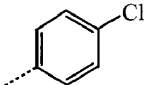
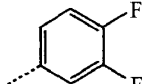
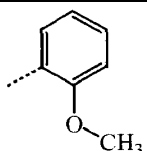
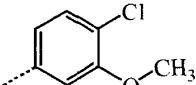
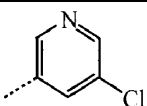
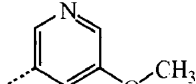
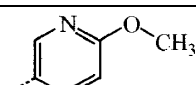
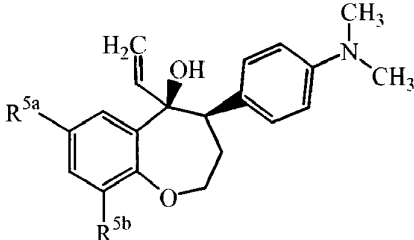
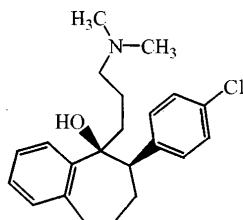
10	A5.b	
36	A5.b	
37	A5.b	
38	A5.b	
39	A5.b	
8	A4.b	
40	A4.b	
41	A4.b	

Tabla 3

			
(±)-CIS (4R,5S;4S,5R) (estereoquímica relativa)			
N.º P. int.	N.º Ej.	R ^{5a}	R ^{5b}
16	A8.b	-Cl	--H
18	A9.b	--H	--OCH ₃

B. PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOSEjemplo B1

5 a-1) Preparación de compuestos 1, 3 y 4



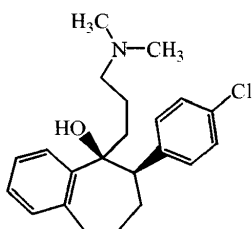
Compuesto 1 (CIS, estereoquímica relativa; base libre)

Compuesto 3 ($[\alpha]_D^{20}=+8,02^\circ$ (0,6112% en p/v, DMF); sal de oxalato)

10 Compuesto 4 ($[\alpha]_D^{20}=-7,69^\circ$ (0,5335% en p/v, DMF); sal de oxalato)

Se agitó una mezcla del producto intermedio 2 (15 g, 0,050 mol), Rh(COD)₂BF₄ (0,02 g), Ir(COD)₂BF₄ (0,05 g) y Xantphos (0,12 g) en dimetilamina (30% en MeOH) (8 ml), THF (50 ml) y MeOH (50 ml) bajo atmósfera de CO/H₂ (7/33 atm) durante 32 horas a 100°C. Posteriormente, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (eluyente: en primer lugar DCM; después MeOH al 5%/DCM; finalmente (MeOH/NH₃) al 10% /DCM). Se recogieron las fracciones puras proporcionando 4 g de un aceite de color amarillo que cristalizó en reposo. Se trituró el sólido en heptano y se recogió mediante filtración. Se secó el producto durante la noche (50°C, vacío), proporcionando 2,24 g del compuesto 1 como un sólido de color crema (mezcla de CIS). Se cristalizó una segunda fracción en el filtrado proporcionando un segundo lote (0,390 g) del compuesto 1 como cristales de color blanco (mezcla de CIS). Se separó adicionalmente una parte del primero lote (2 g) del compuesto 1 en sus enantiómeros mediante CFS preparativa (carga: 55 mg/1,5 ml; columna AD-H de Chiralpak (30x250 mm); fase móvil (mantenido durante 9 minutos): el 25% de MeOH (+2-propilamina al 0,2%)/el 75% de CO₂) flujo: 50 ml/min; temperatura del calentador de columna: 40°C; presión de la boquilla: 100 bar). Se recogieron dos fracciones del producto diferentes y se evaporó el disolvente. El compuesto que se eluyó en primer lugar a partir de la columna (como base libre), se cristalizó como una sal de oxalato proporcionando 1,00 g del compuesto 3. El compuesto que se eluyó en segundo lugar a partir de la columna (como base libre), se cristalizó como una sal de oxalato proporcionando 1,00 g del compuesto 4.

30 a-2) Preparación de compuestos 2, 3 y 4



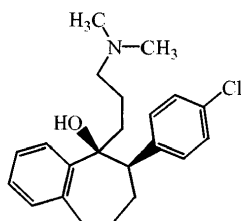
Compuesto 2 (CIS, estereoquímica relativa; sal de oxalato)

Compuesto 3 ($[\alpha]_D^{20}=+8,02^\circ$ (0,6112% en p/v, DMF); sal de oxalato)

35 Compuesto 4 ($[\alpha]_D^{20}=-7,69^\circ$ (0,5335% en p/v, DMF); sal de oxalato)

Se hizo reaccionar una mezcla del producto intermedio 2 (5 g, 0,016 mol), dimetilamina (30% en MeOH) (3 ml), Rh(COD)₂BF₄ (0,008 g), Ir(COD)₂BF₄ (0,02 g) y Xantphos (0,048 g) en MeOH/tolueno (40 ml; 1/1) bajo atmósfera de CO/H₂ (7/33 atm) durante 32 horas a 100°C. Se llevó a cabo esta reacción 4 veces. Se purificaron los lotes combinados mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: primero DCM; después, MeOH al 5%/DCM; finalmente (MeOH/NH₃) al 5%/DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente, proporcionando 15 g de un petróleo crudo. Se llevó este aceite a 2-propanol y se trató con ácido oxálico. Se recogió el sólido y se secó a vacío, proporcionando 10 g del compuesto 2, un sólido de color blanco (mezcla de CIS). Se separó el compuesto 2 en enantiómeros mediante CFS preparativa (columna AD-H de Chiralpak (30x250 mm); fase móvil: el 28% de MeOH (+2-propilamina al 0,2%)/el 72% de CO₂; flujo: 50 ml/min; temperatura del calentador de columna: 40°C; presión de la boquilla: 100 bar). Se recogieron dos fracciones del producto diferentes y se evaporó el disolvente. El compuesto que se eluyó en primer lugar a partir de la columna, se convirtió en el oxalato. Rendimiento: 4,1 g del compuesto 3. El compuesto que se eluyó en segundo lugar a partir de la columna, se convirtió en el oxalato. Rendimiento: 4,05 g del compuesto 4.

b) Preparación de compuestos 1, 3, 4, 5 y 6



Compuesto 1 (CIS, estereoquímica relativa; base libre)

5 Compuesto 5 (base libre)

Compuesto 5a (sal de HCl)

Compuesto 6 (base libre)

Compuesto 6a (sal de HCl)

Compuesto 3 ($[\alpha]_D^{20} = +8,02^\circ$ (0,6112% en p/v, DMF); sal de oxalato)

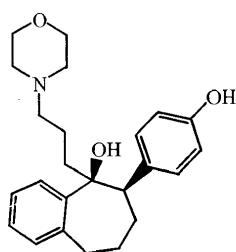
10 Compuesto 4 ($[\alpha]_D^{20} = -7,69^\circ$ (0,5335% en p/v, DMF); sal de oxalato)

Se agitó una mezcla de 3-cloro-N,N-dimetil-1-propanamina * (cantidad pequeña), Mg (1,45 g, 0,0610 mol) y 1,2-dibromoetano (cantidad pequeña) en THF (2 ml) a 60°C. Posteriormente, se añadió una disolución de clorhidrato de 3-cloro-N,N-dimetil-1-propanamina (7,4 g, 0,0610 mol) en THF (50 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora y entonces se enfrió hasta 5°C. Se añadió lentamente una disolución del producto intermedio 1 (5,5 g, 0,02 mol) en THF (50 ml). Se agitó la mezcla a t.a. durante 18 horas. Se añadió una disolución saturada de NH₄Cl y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo (6,3 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH desde 96/4/0,3 hasta 95/5/0,5; 15-40 µm). Se recogieron las fracciones deseadas, proporcionando 2,35 g del compuesto 1 (mezcla de CIS). Se purificó el compuesto 1 mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Chiralpak AD; eluyente: heptano/2-propanol/Et₃N 97/3/0,1). Se recogieron dos fracciones diferentes y se evaporó el disolvente. El compuesto que se eluyó en primer lugar a partir de la columna proporcionó 1,1 g del compuesto 5 (base libre). El compuesto que se eluyó en segundo lugar a partir de la columna proporcionó 1,1 g del compuesto 6 (base libre). Se disolvió parte del compuesto 5 (1 g) en 2-propanol y se convirtió en la sal de HCl con HCl/2-propanol (1,1 eq.; 5 N). Se separó el precipitado por filtración y se secó. Se llevó el residuo a MeOH y se concentró. Se añadió dietil éter al residuo y se concentró la mezcla, proporcionando 0,9 g del compuesto 5a (sal de HCl). También se convirtió una parte del compuesto 6 (1 g) en la sal de HCl mediante el mismo procedimiento, proporcionando 1,0 g del compuesto 6a (sal de HCl). Se convirtió el compuesto 5a (0,9 g) de nuevo en la base libre con H₂O/K₂CO₃/DCM, proporcionando 0,9 g de la base libre. Se disolvió esta base libre en 2-propanona y se convirtió en la sal de ácido etanodioico. Se separó el precipitado por filtración y se secó. Se cristalizó este precipitado en 2-propanona/dietil éter. Se separó el producto por filtración y se secó, proporcionando 0,8 g del compuesto 4. También se convirtió el compuesto 6a (1,0 g) en su forma básica. Se disolvió el residuo (0,8 g) en 2-propanona y se convirtió en la sal de ácido etanodioico. Se separó el precipitado por filtración y se secó. Se cristalizó este precipitado en 2-propanona/dietil éter. Se separó el producto por filtración y se secó, proporcionando 0,82 g del compuesto 3.

* Se añadió lentamente una disolución saturada de NaHCO₃ (205 ml) a una suspensión de clorhidrato de 3-cloro-N,N-dimetil-1-propanamina (25 g, 0,158 mol, CAS [4584-46-7]) en Et₂O (200 ml). Se agitó la mezcla a TA durante 1 hora. Entonces, se saturó con K₂CO₃ (sólido). Se extrajo la mezcla con Et₂O. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se concentró a TA a vacío para proporcionar 15,5 g de 3-cloro-N,N-dimetil-1-propanamina (rendimiento del 75%).

Ejemplo B2

Preparación del compuesto 7



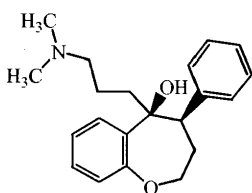
Compuesto 7 (CIS, estereoquímica relativa)

Se hizo reaccionar una mezcla del producto intermedio 4 (0,4 g, 0,00101 mol), morfolino (0,3 g), Rh(COD)₂BF₄

(0,004 g), Ir(COD)₂BF₄ (0,01 g) y Xantphos (0,024 g) en MeOH/THF (40 ml; 1/1) bajo atmósfera de CO/H₂ (7/33 atm) en un tubo cerrado durante 32 horas a 100°C. Entonces, se enfrió la mezcla hasta t.a., se filtró, y se evaporó el filtrado (a vacío). Se purificó el producto mediante HPLC de fase inversa (Shandon Hyperprep® C18 BDS (Sílice desactivada para base) 8 µm, 250 g, D.I. 5 cm). Se aplicó un gradiente con 3 fases móviles. Fase A: el 90% de una disolución de NH₄OAc al 0,5% en agua + el 10% de CH₃CN; fase B: MeOH; fase C: CH₃CN). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente orgánico. Se extrajo el concentrado acuoso con DCM y se lavó con una disolución acuosa de Na₂CO₃ (10%; 2 x). Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo a partir de DIPE, se separó por filtración y se secó. Se obtuvo el compuesto 7 como un polvo de color blanco.

Ejemplo B3

Preparación del compuesto 8

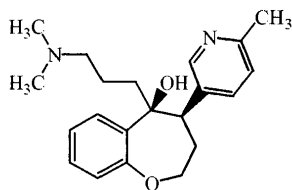


Compuesto 8a (CIS, estereoquímica relativa; base libre)
Compuesto 8 (CIS, estereoquímica relativa; sal de oxalato)

Se agitó una cantidad pequeña de 3-cloro-N,N-dimetil-1-propanamina (obtenida tal como se describe en B1b), Mg (0,5 g, 0,02 mol) y 1,2-dibromoetano (cantidad pequeña) en THF (2 ml) a 60°C. Se añadió lentamente una disolución de clorhidrato de 3-cloro-N,N-dimetil-1-propanamina (0,02 mol) en THF (15 ml). Se agitó la mezcla durante 1 hora y entonces se enfrió hasta 50°C. Se añadió lentamente una disolución del producto intermedio 6 (1,1 g, 0,0070 mol) en THF (10 ml). Se agitó la mezcla a t.a. durante la noche. Se añadió una disolución acuosa saturada de NH₄Cl. Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo (1,5 g) mediante cromatografía en columna sobre Kromasil (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 93/7/0,5; 15-40 µm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 1,1 g del compuesto 8a (base libre; 80%). Se disolvió esta fracción en 2-propanona y se convirtió en la sal de ácido etanodioico (= sal de oxalato). Se separó el precipitado por filtración y se secó. Rendimiento: 0,6 g del compuesto 8.

Ejemplo B4

Preparación del compuesto 9

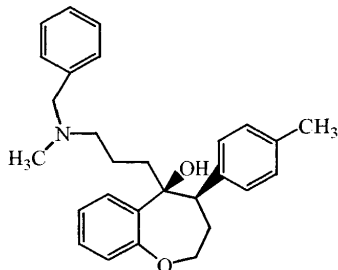


Compuesto 9 (CIS, estereoquímica relativa)

Se hizo reaccionar una mezcla del producto intermedio 8 (1,3 g, 0,0046 mol), dimetilamina (2 ml de una disolución de MeOH), Rh(COD)₂BF₄ (0,004 g), Ir(COD)₂BF₄ (0,010 g) y Xantphos (0,024 g) en MeOH/THF (40 ml; 1/1) bajo atmósfera de CO/H₂ (7/32 atm) durante 32 horas a 100°C. Tras enfriar, se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el residuo (1,6 g) mediante HPLC en fase inversa (Shandon Hyperprep® C18 BDS (Sílice desactivada para base) 8 µm, 250 g, D.I. 5 cm). Se aplicó un gradiente con una disolución de tampón y disolventes orgánicos. Posteriormente, se desaló el producto mediante HPLC. Se recogieron las fracciones del producto y se sometieron a tratamiento final. Rendimiento: 0,6 g del compuesto 9.

Ejemplo B5

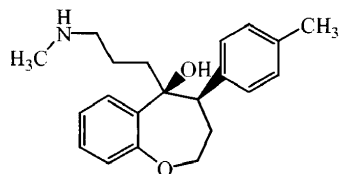
a) Preparación del compuesto 10



Compuesto 10 (CIS, estereoquímica relativa)

Se lleva a cabo la reacción en una autoclave bajo atmósfera de N_2 . Se cargó una mezcla del producto intermedio 10 (1 g, 0,003567 mol), $Rh(COD)_2BF_4$ (0,001448 g), $Ir(COD)_2BF_4$ (0,001766 g), Xantphos (0,020616 g) y N-metilbencenometanamina (2 equivalentes, 0,864429 g, 0,007133 mol) en MeOH/THF (40 ml, 1/1) en el autoclave y se presurizó el autoclave hasta 50 bar de CO/H_2 (1/3). Se hizo reaccionar la mezcla durante 32 horas a $100^\circ C$. Entonces, se filtró la mezcla y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (eluyente: DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,8 g del compuesto 10.

b) Preparación del compuesto 11



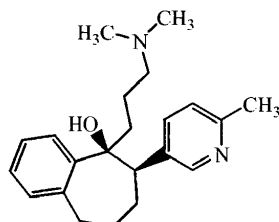
Compuesto 11a (CIS, estereoquímica relativa; base libre)

Compuesto 11 (CIS, estereoquímica relativa; sal de oxalato)

Se suspendió Pd/C al 10% (0,100 g) en MeOH (50 ml) bajo flujo de N_2 . Se añadió el compuesto 10 (0,9 g, 0,002166 mol) y se agitó la mezcla de reacción a $25^\circ C$ bajo atmósfera de H_2 hasta que se absorbió 1 equivalente. Se separó el catalizador por filtración sobre Dicalite. Se concentró el filtrado y se cristalizó el residuo (compuesto 11a; base libre) como la sal de oxalato en dietil éter/2-propanol/ácido oxálico en 2-propanol. Rendimiento: 0,420 g del compuesto 11.

Ejemplo B6

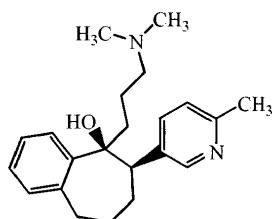
a) Preparación del compuesto 12



Compuesto 12 (CIS, estereoquímica relativa; sal de oxalato)

Se lleva a cabo la reacción en un autoclave bajo atmósfera de N_2 . Se cargó una mezcla del producto intermedio 12 (0,935 g, 0,003347 mol), $Rh(COD)_2BF_4$ (0,001359 g), $Ir(COD)_2BF_4$ (0,001658 g), Xantphos (0,019364 g) y dimetilamina (disolución 2,0 M en MeOH) (2 equivalentes) en MeOH/THF (40 ml, 1/1) en el autoclave y se presurizó el autoclave hasta 50 bar de CO/H_2 (1/3). Se hizo reaccionar la mezcla durante 32 horas a $100^\circ C$. Se filtró la mezcla de reacción, se evaporó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: en primer lugar DCM; después, MeOH al 5%/DCM; finalmente (MeOH/ NH_3) al 5%/DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente, proporcionando un aceite que se cristalizó como un oxalato. Rendimiento: 0,120 g del compuesto 12 (8,37%; sólido higroscópico de color blanco, sal de oxalato).

b) Preparación del compuesto 16

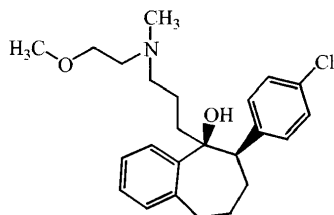


Compuesto 16 (CIS, estereoquímica relativa; .2 HCl)

Se agitó una mezcla del producto intermedio 12 (0,1 g, 0,0004 mol), 1 ml de una disolución de dimetilamina (en MeOH), Rh(COD)₂BF₄ (0,002 g), Ir(COD)₂BF₄ (0,005 g) y Xantphos (0,012 g) en THF/MeOH (20 ml) bajo 7 atm de CO y 33 atm de H₂ durante 32 horas a 100°C. Entonces, se enfrió la mezcla, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante HPLC de fase inversa (Shandon Hyperprep® C18 BDS (Sílice desactivada para base) 8 µm, 250 g, D.I. 5 cm). Se aplicó un gradiente con 3 fases móviles. Fase A: el 90% de una disolución de NH₄OAc al 0,5% en agua + el 10% de CH₃CN; fase B: CH₃OH; fase C: CH₃CN). Se recogieron las fracciones deseadas. Tras el tratamiento final, se llevó el residuo en DIPE y se trató con 2-propanol/HCl. Se recogió el sólido y se secó en el horno (higroscópico), proporcionando el compuesto 16 como una sal de HCl (.2 HCl)

Ejemplo B7

Preparación del compuesto 13

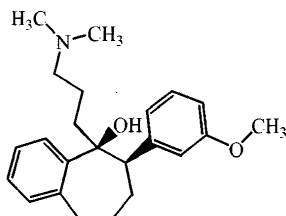


Compuesto 13 (CIS, estereoquímica relativa; .HCl)

Se hizo reaccionar una mezcla del producto intermedio 2 (0,4 g, 0,0013 mol), 2-metoxi-N-metiletanamina (0,3 g, 0,00337 mol), Rh(COD)₂BF₄ (0,004 g), Ir(COD)₂BF₄ (0,010 g) y Xantphos (0,024 g) en MeOH/THF (40 ml; 1/1) bajo atmósfera de CO/H₂ (7/33 atm) en un tubo cerrado durante 32 horas a 100°C. Tras enfriar hasta t.a., se filtró la disolución y se evaporó el filtrado. Se purificó el residuo mediante HPLC en fase inversa (Shandon Hyperprep® C18 BDS (Sílice desactivada para base) 8 µm, 250 g, D.I. 5 cm). Se aplicó un gradiente con 3 fases móviles. Fase A: una disolución de NH₄HCO₃ al 0,25% en agua; fase B: CH₃OH; fase C: CH₃CN). Se recogieron las fracciones deseadas y se sometieron a tratamiento final. Se disolvió el producto en DIPE y se añadió HCl/2-propanol para obtener el compuesto 13 como una sal de HCl.

Ejemplo B8

Preparación del compuesto 14



Compuesto 14a (CIS, estereoquímica relativa; base libre)

Compuesto 14 (CIS, estereoquímica relativa; sal de oxalato)

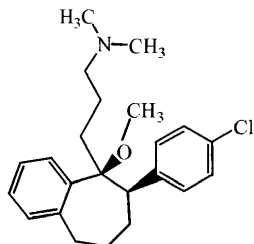
Se calentó una cantidad pequeña de 3-cloro-N,N-dimetil-1-propanamina (obtenida tal como se describe en B1b), Mg (0,5 g, 0,02 mol) y 1,2-dibromoetano (cantidad pequeña) en THF (2 ml) a 60°C. Cuando comenzó la reacción, se añadió lentamente una disolución de clorhidrato de 3-cloro-N,N-dimetil-1-propanamina (2,5 g, 0,02 mol) en THF (25 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a 60°C y entonces se enfrió hasta 5°C. Se añadió lentamente una disolución del producto intermedio 13 (1,8 g, 0,0070 mol) en THF (25 ml). Se agitó la mezcla durante la noche a t.a. Se añadió NH₄Cl (10%) y se filtró la mezcla sobre Celite. Se extrajo el filtrado con EtOAc. Se separó la fase

orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo (2,2 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{DCM}/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0,2; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, proporcionando el compuesto 14a (base libre). Se convirtió 1 g del compuesto 14a en la sal de oxalato, proporcionando 0,615 g del compuesto 14.

5

Ejemplo B9

Preparación del compuesto 15



10

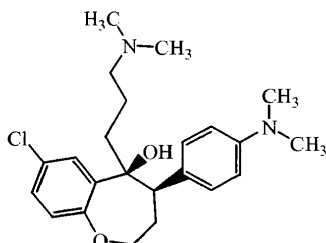
Compuesto 15 (CIS, estereoquímica relativa)

Se agitó una mezcla del producto intermedio 14 (0,5 g, 0,0016 mol), una disolución de dimetilamina (1 ml; en MeOH), $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$ (0,004 g), $\text{Ir}(\text{COD})_2\text{BF}_4$ (0,010 g) y Xantphos (0,024 g) en THF/MeOH (40 ml; 1/1) durante 32 horas a 100°C bajo atmósfera de CO/H_2 (7 atm/32 atm). Tras enfriar, se filtró la mezcla de reacción y se concentró a vacío. Se purificó el residuo dos veces mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 95/5). Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,0685 g del compuesto 15.

15

Ejemplo 10

Preparación del compuesto 17



25

Compuesto 17 (CIS, estereoquímica relativa)

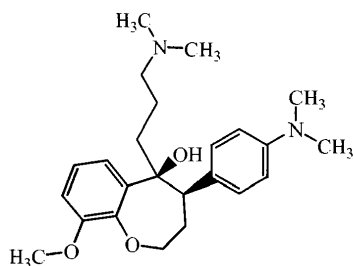
Se lleva a cabo la reacción en un autoclave bajo atmósfera de N_2 . Se carga una mezcla del producto intermedio 16 (0,003347 mol), $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$ (0,001359 g), $\text{Ir}(\text{COD})_2\text{BF}_4$ (0,001658 g), Xantphos (0,0000334 mol) y dimetilamina (disolución 2,0 M en MeOH) (2 equivalentes) en MeOH/THF (40 ml, 1/1) en el autoclave y se presuriza el autoclave hasta 50 bar de CO/H_2 (1/3). Se hace reaccionar la mezcla durante 32 horas a 100°C . La mezcla de reacción se filtra, se evapora el disolvente y se purifica el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice. Rendimiento: Compuesto 17.

30

Ejemplo B11

35

Preparación del compuesto 18



40

Compuesto 18 (CIS, estereoquímica relativa)

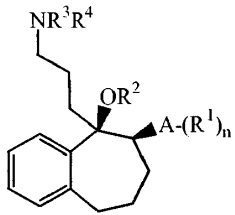
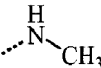
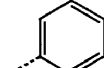
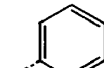
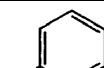
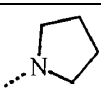
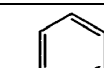
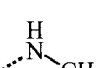
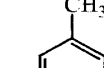
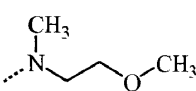
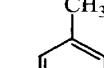
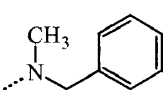
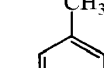
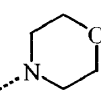
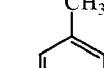
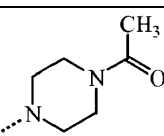
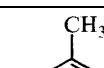
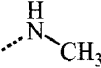
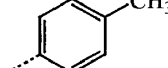
Se lleva a cabo la reacción en un autoclave bajo atmósfera de N_2 . Se carga una mezcla del producto intermedio 18

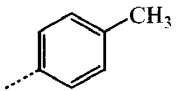
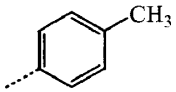
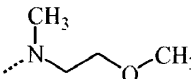
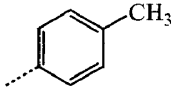
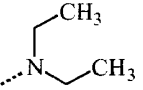
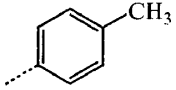
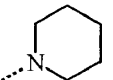
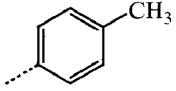
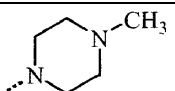
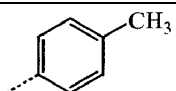
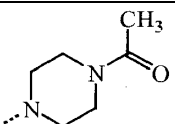
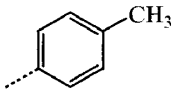
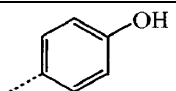
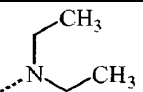
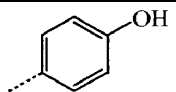
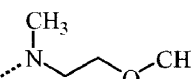
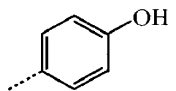
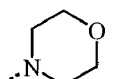
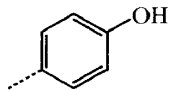
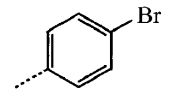
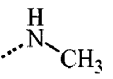
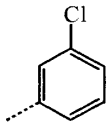
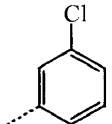
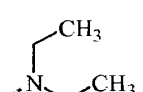
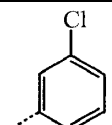
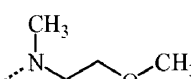
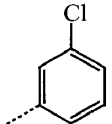
(0,003347 mol), $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$ (0,001359 g), $\text{Ir}(\text{COD})_2\text{BF}_4$ (0,001658 g), Xantphos (0,0000334 mol) y dimetilamina (disolución 2,0 M en MeOH) (2 equivalentes) en MeOH/THF (40 ml, 1/1) en el autoclave y se presuriza el autoclave hasta 50 bar de CO/H_2 (1/3). Se hace reaccionar la mezcla durante 32 horas a 100°C . Se filtra la mezcla de reacción, se evapora el disolvente y se purifica el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

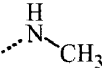
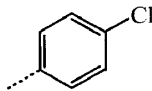
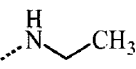
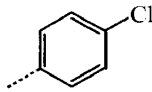
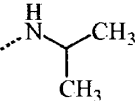
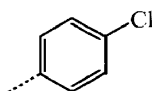
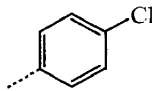
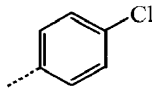
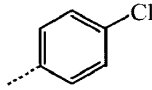
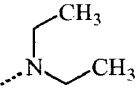
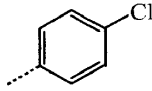
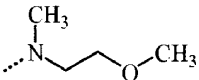
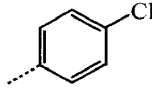
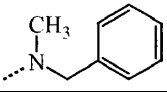
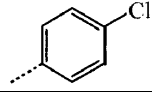
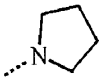
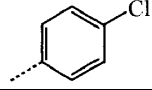
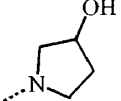
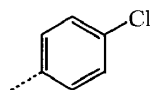
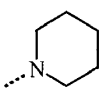
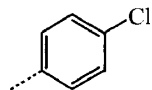
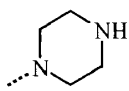
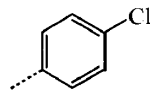
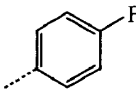
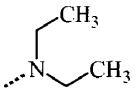
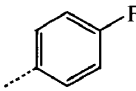
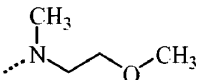
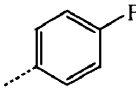
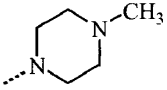
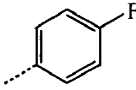
5 Rendimiento: Compuesto 18.

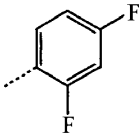
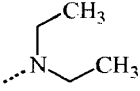
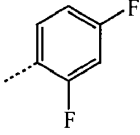
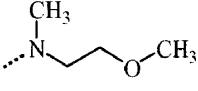
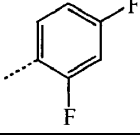
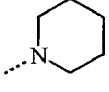
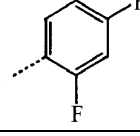
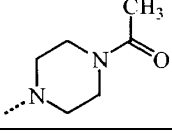
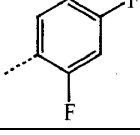
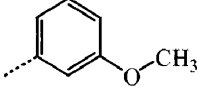
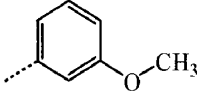
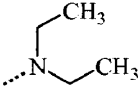
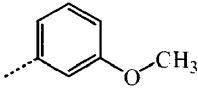
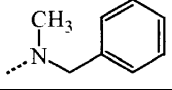
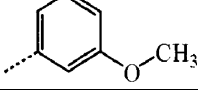
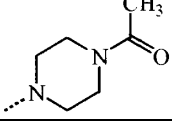
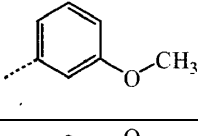
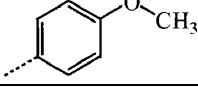
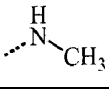
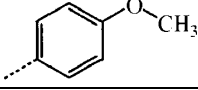
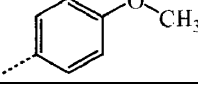
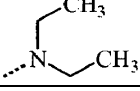
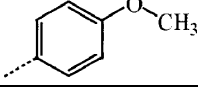
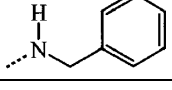
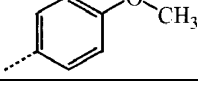
Los siguientes compuestos de fórmula (I), tal como se representa en las tablas 4 a 7, se prepararon por analogía con los ejemplos anteriores (N.º Ej.) usando materiales de partida alternativos según sea apropiado.

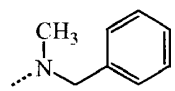
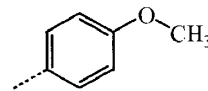
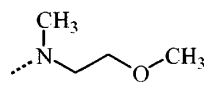
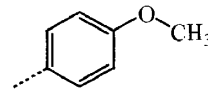
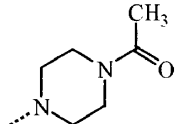
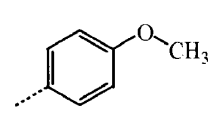
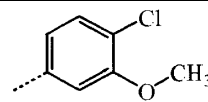
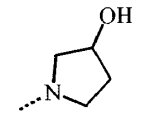
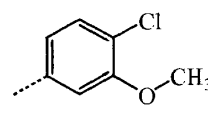
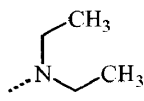
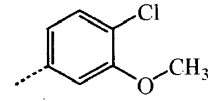
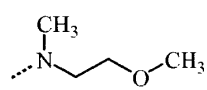
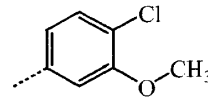
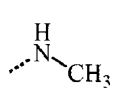
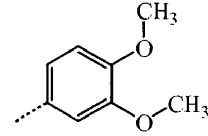
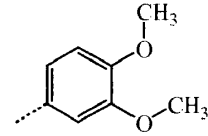
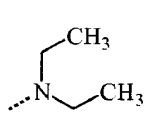
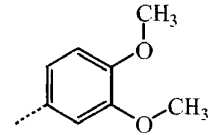
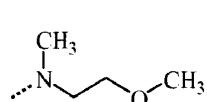
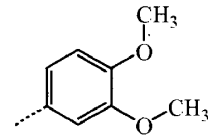
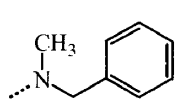
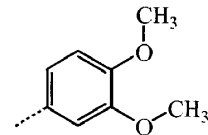
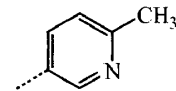
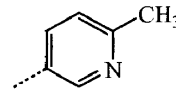
10 Tabla 4

 $(\pm)\text{-CIS (5S,6R;5R,6S)}$ (estereoquímica relativa)					
N.º Co.	N.º Ej.	R²	NR³R⁴	A-(R¹)N	Sal
19	B5b	-H			sal de oxalato
20	B10	-H	-N(CH₃)₂		
106	B10	-H	-N(CH₃)₂		sal de oxalato
21	B2	-H			sal de oxalato
22	B5b	-H			sal de oxalato
23	B7	-H			sal de oxalato
24	B5a	-H			
25	B2	-H			sal de oxalato
26	B2	-H			
27	B5b	-H			sal de oxalato

28	B5	-H			
29	B6	-H	$-N(CH_3)_2$		sal de oxalato
30	B7	-H			sal de oxalato
31	B6	-H			sal de oxalato
32	B2	-H			sal de oxalato
33	B2	-H			sal de oxalato
34	B2	-H			
35	B2	-H	$-N(CH_3)_2$		
36	B2	-H			
37	B7	-H			sal de oxalato
7	B2	-H			
38	B6	-H	$-N(CH_3)_2$		sal de oxalato
39	B5b	-H			sal de oxalato
40	B6	-H	$-N(CH_3)_2$		sal de oxalato
41	B6	-H			sal de oxalato
42	B7	-H			sal de oxalato

43	B5b	-H			
44	B5b	-H			
45	B5b	-H			
1	B1.a-1B1.b	-H	-N(CH ₃) ₂		
2	B1.a-2	-H	-N(CH ₃) ₂		sal de oxalato
15	B9	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂		
46	B6	-H			sal de HCl
13	B7	-H			sal de HCl
47	B5a	-H			sal de HCl
48	B2	-H			sal de oxalato
49	B2	-H			sal de oxalato
50	B2	-H			sal de oxalato
51	B2	-H			sal de oxalato
52	B6	-H	-N(CH ₃) ₂		sal de oxalato
53	B6	-H			sal de oxalato
54	B7	-H			sal de oxalato
55	B2	-H			sal de oxalato

56	B6	-H	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$		sal de oxalato
57	B6	-H			sal de oxalato
58	B7	-H			sal de oxalato
59	B2	-H			sal de oxalato
60	B2	-H			sal de oxalato
14	B8	-H	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$		sal de oxalato
14a	B8	-H	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$		
61	B6	-H			sal de HCl
62	B5a	-H			sal de HCl
63	B2	-H			
64	B5b	-H	$-\text{NH}_2$		sal de oxalato
65	B5b	-H			sal de oxalato
66	B6	-H	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$		sal de oxalato
67	B6	-H			sal de oxalato
68	B5b	-H			

69	B5a	-H			
70	B7	-H			sal de oxalato
71	B2	-H			
72	B6	-H	$-N(CH_3)_2$		
73	B2	-H			
74	B6	-H			sal de oxalato
75	B7	-H			sal de oxalato
76	B5b	-H			
77	B6	-H	$-N(CH_3)_2$		sal de oxalato
78	B6	-H			sal de oxalato
79	B7	-H			sal de oxalato
80	B5a	-H			
16	B6.b	-H	$-N(CH_3)_2$		.2HCl
12	B6.a	-H	$-N(CH_3)_2$		sal de oxalato

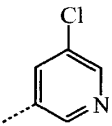
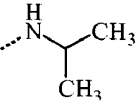
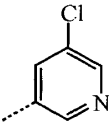
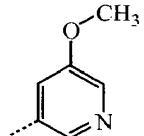
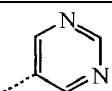
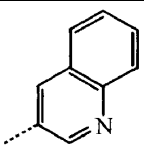
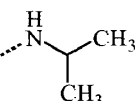
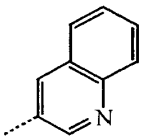
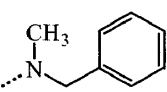
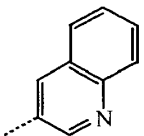
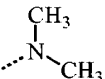
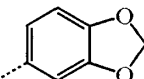
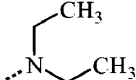
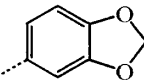
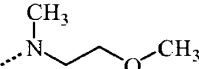
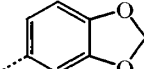
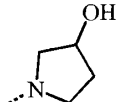
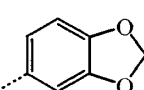
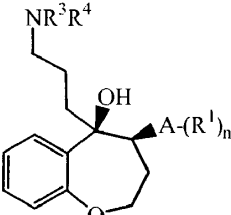
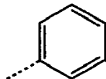
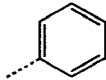
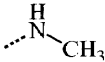
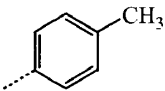
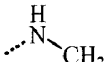
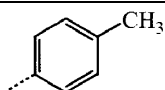
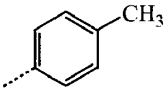
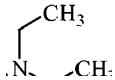
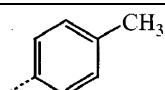
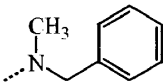
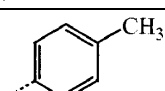
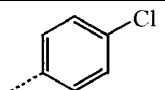
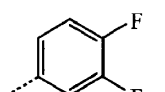
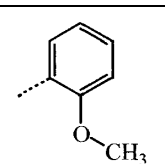
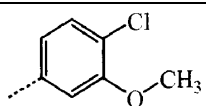
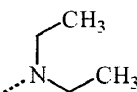
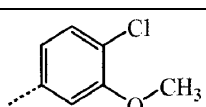
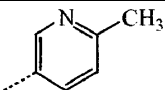
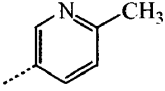
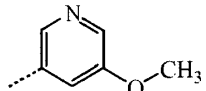
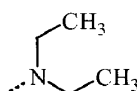
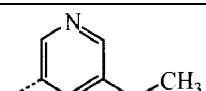
81	B6a	-H	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$		.2HCl
82	B5b	-H			.2HCl
83	B6a	-H	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$		
84	B6a	-H	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$		
85	B6a	-H	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$		
86	B5b	-H			
87	B5a	-H			
88	B6	-H			sal de oxalato
89	B6	-H			sal de oxalato
90	B7	-H			sal de oxalato
91	B2	-H			

Tabla 5

		(±)-CIS (4R,5S;4S,5R) (estereoquímica relativa)		
N.º Co.	N.º Ej.	NR³R⁴	A-(R¹)N	Sal

8	B3	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$		sal de oxalato
8a	B3	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$		
11	B5.b			sal de oxalato
11a	B5.b			
92	B3	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$		sal de oxalato
93	B3			sal de oxalato
10	B5.a			
94	B6	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$		
95	B6	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$		
96	B6	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$		
97	B6	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$		sal de oxalato
98	B6			sal de oxalato
9	B4	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$		
99	B4	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$		sal de oxalato
100	B6	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$		
101	B6			

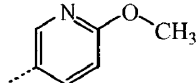
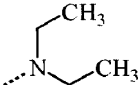
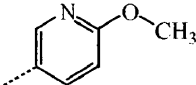
102	B6	$-N(CH_3)_2$		sal de oxalato
103	B6			sal de oxalato

Tabla 6

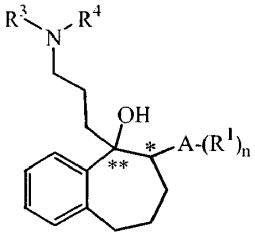
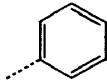
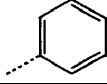
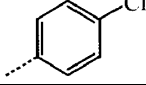
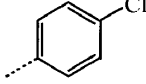
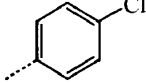
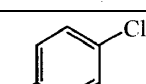
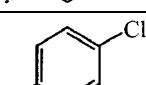
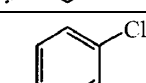
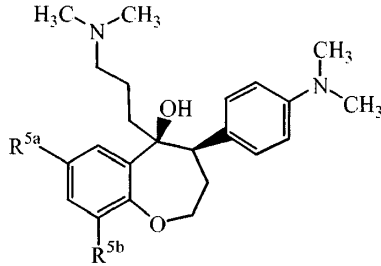
				enantiómero puro (estereoquímica relativa)			
N.º Co.	N.º Ej.	*	**	R ³	R ⁴	A-(R ¹)N	Sal
104	B1.b	R (rel.)	S (rel.)	-CH ₃	-CH ₃		sal de oxalato
105	B1.b	S (rel.)	R (rel.)	-CH ₃	-CH ₃		sal de oxalato
5	B1.b	R (rel.)	S (rel.)	-CH ₃	-CH ₃		
5a	B1.b	R (rel.)	S (rel.)	-CH ₃	-CH ₃		sal de HCl
4	B1.a-1 B1.a-2 B1.b	R (rel.)	S (rel.)	-CH ₃	-CH ₃		sal de oxalato
6	B1.b	S (rel.)	R (rel.)	-CH ₃	-CH ₃		
6a	B1.b	S (rel.)	R (rel.)	-CH ₃	-CH ₃		sal de HCl
3	B1.a-1 B1.a-2 B1.b	S (rel.)	R (rel.)	-CH ₃	-CH ₃		sal de oxalato

Tabla 7

				(±)-CIS (4R,5S;4S,5R) (estereoquímica relativa)			
N.º Co.		N.º Ej.		R ^{5a}		R ^{5b}	

17	B10	-Cl	-H
18	B11	-H	-OCH ₃

C. PARTE ANALÍTICA

Puntos de fusión

5 Método (a): Se determinaron los puntos de fusión (p.f.) con un aparato DSC823e (Mettler-Toledo). Se midieron los puntos de fusión con un gradiente de temperatura de 30°C/minuto. Los valores notificado son valores pico.

10 Método (b): Se obtuvieron los puntos de fusión con una placa caliente de Kofler, que consiste en una plancha caliente con gradiente de temperatura lineal, un indicador deslizable y una escala de temperatura en grados centígrados. Se calibró el banco con sustancias patrones.

Tabla 8: Puntos de fusión

Nº de comp.	p.f.(°C)
4	168,9 (a)
66	100 (b)
104	210 (b)
105	178 (b)
8	136 (b)
21	202 (b)
14	108 (b)
63	153,0 (a)

Nº de comp.	p.f.(°C)
46	189,8 (a)
71	165,1 (a)
P. int. 33	121,3 (a)
P. int. 30	141,2 (a)
7	177,1 (a)
36	141,4 (a)
2	141,8 (a)
84	134,3 (a)

15

3	168,7 (a)
70	132,2 (a)
25	204,8 (a)
59	211,5 (a)
58	140,0 (a)
34	216,2 (a)
30	144,9 (a)
33	219,0 (a)
50	201,1 (a)
37	191,1 (a)
57	160,3 (a)
65	134,3 (a)
48	236,2 (a)

41	160,3 (a)
27	235,8 (a)
19	129,0 (a)
67	153,0 (a)
31	158,6 (a)
29	161,8 (a)
22	137,4 (a)
P.int.32	143,6 (a)
P.int.34	179,8 (a)
85	150,3 (a)
86	115,2 (a)
28	139,8 (a)
P.int.31	153,4 (a)

CL-EM

20 Procedimiento general A de CL-EM

Se llevó a cabo la medición de HPLC usando un sistema Alliance HT 2790 (Waters) que comprende una bomba cuaternaria con degasificador, un inyector automático, un horno de columna (fijo a 40°C, a menos que se indique lo contrario), un detector por red de diodos (DAD) y una columna tal como se especifica en los respectivos métodos a continuación. Se fraccionó el flujo desde la columna a un espectrómetro de EM. Se configuró el detector de EM con una fuente de ionización por electropulverización. Se adquirieron los espectros de masas mediante barrido de desde 100 hasta 1000 en 1 segundo que usa un tiempo de permanencia de 0,1 segundos. La tensión de la aguja capilar era de 3 kV y se mantuvo la temperatura de la fuente a 140°C. Se usó nitrógeno como el gas nebulizador. Se llevó a cabo la adquisición de los datos con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Procedimiento general B de CL-EM

Se llevó a cabo la medición de LC usando un sistema Acquity UPLC (Waters) que comprende una bomba binaria, un organizador de muestra, un calentador de columna (fijo a 55°C), un detector por red de diodos (DAD) y una columna tal como se especifica en los respectivos métodos a continuación. Se fraccionó el flujo desde la columna a un espectrómetro de EM. Se configuró el detector de EM con una fuente de ionización por electropulverización. Se adquirieron los espectros de masas mediante barrido de desde 100 hasta 1000 en 0,18 segundos que usa un tiempo de permanencia de 0,02 segundos. La tensión de la aguja capilar era de 3,5 kV y se mantuvo la temperatura de la fuente a 140°C. Se usó nitrógeno como el gas nebulizador. Se llevó a cabo la adquisición de los datos con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Procedimiento general C de CL-EM

Se llevó a cabo la medición de HPLC usando un sistema Alliance HT 2795 (Waters) que comprende una bomba cuaternaria con desgasificador, un inyector automático, un detector por red de diodos (DAD) y una columna tal como se especifica en los respectivos métodos a continuación, se mantiene la columna a una temperatura de 30°C. Se fraccionó el flujo desde la columna a un espectrómetro de EM. Se configuró el detector de EM con una fuente de ionización por electropulverización. La tensión de la aguja capilar era de 3 kV y se mantuvo la temperatura de la fuente a 100°C en el LCT (espectrómetro de masas de tiempo de vuelo Zspray™ de Waters, para métodos de CL-EM 7 y 8), y de 3,15 kV a 110°C en el ZQ™ (espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Zspray™ de Waters, para métodos de CL-EM 9 y 10). Se usó N₂ como el gas nebulizador. Se llevó a cabo la adquisición de los datos con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

CL-EM - método 1

Además del procedimiento general A: Se llevó a cabo la HPLC de fase inversa en una columna Xterra EM C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: el 95% de acetato de amonio 25 mM + el 5% de acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para ejecutar una condición en gradiente de desde el 100% de A hasta el 1% de A, el 49% de B y el 50% de C en 6,5 minutos, hasta el 1% de A y 99% de B en 1 minuto y se mantuvieron estas condiciones durante 1 minuto y se volvieron a equilibrar con el 100% de A durante 1,5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 µl. La tensión de cono era de 10 V para el modo de ionización positiva y de 20 V para el modo de ionización negativa.

CL-EM - método 2

Además del procedimiento general A: Se llevó a cabo la HPLC de fase inversa en una columna Atlantis C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 1,6 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: el 70% de metanol + el 30% de H₂O; fase móvil B: ácido fórmico al 0,1% en H₂O/metanol 95/5) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 100% de B hasta el 5% de B + el 95% de A en 12 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 µl. La tensión de cono era de 10 V para el modo de ionización positiva y de 20 V para el modo de ionización negativa.

CL-EM - método 3

Además del procedimiento general A: Se fijó el calentador de columna a 60°C. Se llevó a cabo la HPLC de fase inversa en una columna Xterra EM C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: el 95% de acetato de amonio 25 mM + el 5% de acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 100% de A hasta el 50% de B y el 50% de C en 6,5 minutos, hasta el 100% de B en 0,5 minutos y se mantuvieron estas condiciones durante 1 minuto y se volvieron a equilibrar con el 100% de A durante 1,5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 µl. La tensión de cono era de 10 V para el modo de ionización positiva y de 20 V para el modo de ionización negativa.

CL-EM - método 4

Además del procedimiento general A: Se fijó el calentador de columna a 45°C. Se llevó a cabo la HPLC de fase inversa en una columna Xterra EM C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: de ácido fórmico al 0,1% en H₂O/metanol 95/5; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 100% de A hasta el 1% de A, el 49% de B y el 50% de C en 7 minutos y se mantuvieron estas condiciones durante 1 minuto. Se usó un volumen de inyección de 10 µl. La tensión de cono era de 10 V para el modo de ionización positiva.

CL-EM - método 5

Además del procedimiento general B: Se llevó a cabo la UPLC de fase inversa (cromatografía de líquidos de ultra

resolución) en una columna de etilsiloxano que forma un puente /sílice híbrido (BEH) C18 (1,7 μm , 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con una velocidad de flujo de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil A: ácido fórmico al 0,1% en H_2O /metanol 95/5; fase móvil B: metanol) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 95% de A y el 5% de B hasta el 5% de A y el 95% de B en 1,3 minutos y se mantuvieron durante 0,2 minutos. Se usó un volumen de inyección de 0,5 μl . La tensión de cono era de 10 V para el modo de ionización positiva y de 20 V para el modo de ionización negativa.

CL-EM - método 6

Además del procedimiento general A: Se fijó el calentador de columna a 45°C. Se llevó a cabo la HPLC de fase inversa en una columna Atlantis C18 (3,5 μm , 4,6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 1,6 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: el 70% de metanol + el 30% de H_2O ; fase móvil B: ácido fórmico al 0,1% en H_2O /metanol 95/5) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 100% de B hasta el 5% de B + el 95% de A en 9 minutos y se mantuvieron estas condiciones durante 3 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 μl .

CL-EM - método 7

Además del procedimiento general C: Se llevó a cabo la HPLC de fase inversa en una columna Kromasil C18 (5 μm , 4,6 x 150 mm) con una velocidad de flujo de 1,0 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: el 100% de acetato de amonio 7 mM; fase móvil B: el 100% de acetonitrilo; fase móvil C: el 0,2% de ácido fórmico + el 99,8% de agua ultra pura) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 30% de A, el 40% de B y el 30% de C (mantenido durante 1 minuto) hasta el 100% de B en 4 minutos, el 100% B durante 5 minutos y se volvieron a equilibrar con las condiciones iniciales durante 3 minutos. Se usó un volumen de inyección de 5 μl . La tensión de cono era de 20 V para el modo de ionización positiva. Se adquirieron los espectros de masas mediante barrido de desde 100 hasta 900 en 0,8 segundos usando una demora entre barridos de 0,08 segundos.

CL-EM - método 8

Además del procedimiento general C: Se llevó a cabo la HPLC de fase inversa en una columna Xterra-MS C18 (5 μm , 4,6 x 150 mm) con una velocidad de flujo de 1,0 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: el 100% de acetato de amonio 7 mM; fase móvil B: el 100% de acetonitrilo; para ejecutar una condición de gradiente de desde el 85% de A, el 15% de B (mantenido durante 3 minutos) hasta el 20% de A, el 80% de B en 5 minutos, se mantuvieron el 20% de A y el 80% de B durante 6 minutos y se volvieron a equilibrar con las condiciones iniciales durante 3 minutos. Se usó un volumen de inyección de 20 μl . La tensión de cono era de 20 V para el modo de ionización positiva. Se adquirieron los espectros de masas mediante barrido de desde 100 hasta 900 en 0,8 segundos usando una demora entre barridos de 0,08 segundos.

CL-EM - método 9

Además del procedimiento general C: Se llevó a cabo la HPLC de fase inversa en una columna Xterra-MS C18 (3,5 μm , 4,6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 0,8 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: el 100% de acetato de amonio 7 mM; fase móvil B: el 100% de acetonitrilo; para ejecutar una condición de gradiente de desde el 80% de A, el 20% de B (mantenido durante 0,5 minuto) hasta el 10% de A, el 90% de B en 4,5 minutos, se mantuvieron el 10% de A y el 90% B durante 4 minutos y se volvieron a equilibrar con las condiciones iniciales durante 3 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 μl . La tensión de cono era de 20 V para el modo de ionización positiva y negativa. Se adquirieron los espectros de masas mediante barrido de desde 100 hasta 1000 en 0,4 segundos usando una demora entre barridos de 0,3 segundos.

CL-EM - método 10

Además del procedimiento general C: Se llevó a cabo la HPLC de fase inversa en una columna Sunfire C18 (3,5 μm , 4,6 x 100 mm) con una velocidad de flujo inicial de 0,8 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: el 35% de acetato de amonio 6,5 mM + el 30% de acetonitrilo + el 35% de ácido fórmico (2 ml/l); fase móvil B: el 100% de acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 100% de A (mantenido durante 1 minuto) hasta el 100% de B en 4 minutos, se mantuvieron el 100% de B a una velocidad de flujo de 1,2 ml/min durante 4 minutos y se volvieron a equilibrar con las condiciones iniciales durante 3 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 μl . La tensión de cono era de 20 V para el modo de ionización positiva y negativa. Se adquirieron los espectros de masas mediante barrido de desde 100 hasta 1000 en 0,4 segundos usando una demora entre barridos de 0,3 segundos.

Tabla 9: Datos analíticos de CL-EM: R_t es tiempo de retención en minutos; $[MH]^+$ significa la masa protonada del compuesto; método CL-EM

N.º de comp.	R_t	$[MH]^+$	Método CL-EM
1	4,46	358	7
2	1,08	358	5
3	1,10	358	5
4	1,11	358	5
Pint. 4	1,67	395	5
5	4,27	358	7
6	4,40	358	7
7	5,43	382	1
8	7,27	326	8
10	1,08	416	5
11	0,99	326	5
12	0,48	339	5
13	6,04	402	1
14	7,87	354	8
15	1,16	372	5
16	0,53	339	5
19	4,82	310	1
Pint. 20	1,49	279	5
20	4,98	324	1
21	6,03	350	9
Pint. 21	1,49	279	5
22	5,23	324	1
23	5,81	382	1
24	7,02	414	1
25	6,59	380	1
26	6,40	421	1

N.º de comp.	R_t	$[MH]^+$	Método CL-EM
Pint. 27	1,43	295	5
27	5,22	324	1
28	1,09	364	5
29	5,36	338	1
Pint. 30	0,90	280	5
30	5,86	382	1
31	5,49	366	1
Pint. 31	8,78	300	2
32	5,73	378	1
Pint. 32	1,04	296	5
Pint. 33	1,15	267	5
33	6,17	393	1
34	6,38	421	1
Pint. 34	7,86	316	2
35	4,05	340	1
36	4,29	368	1
37	4,51	384	1
38	4,67	402	4
39	5,20	344	1
40	5,41	358	1
41	5,52	386	1
42	5,89	402	1
43	5,35	344	1
44	1,10	358	5

45	7,43	372	6
46	5,65	386	1
47	7,11	434	1
48	5,58	384	1
49	5,49	400	1
50	5,88	398	1
51	5,70	399	1
52	5,12	342	1
53	5,24	370	1
54	5,58	386	1
55	5,86	397	1
56	5,25	360	1
57	5,40	388	1
58	5,79	404	1
59	5,65	400	1
60	6,24	443	1
61	5,08	382	1
62	6,70	430	1
64	1,01	326	5
65	4,83	340	1
66	4,03	354	10
67	5,11	382	1
68	1,16	416	5
69	1,09	430	5
70	5,44	398	1
71	6,03	437	1
72	1,06	388	5
73	1,06	430	5
74	1,08	416	5
75	1,08	432	5
76	0,94	370	5
77	0,93	384	5
78	0,96	412	5
79	0,96	428	5
81	0,94	359	5
82	0,98	373	5

83	0,65	355	5
84	0,70	326	5
85	4,92	375	1
86	4,94	389	1
87	0,99	451	5
88	0,98	368	5
89	1,01	396	5
90	1,00	412	5
91	0,98	410	5
92	0,98	340	5
93	5,03	368	1
94	1,01	360	5
95	0,96	362	5
96	0,94	356	5
97	4,78	390	3
98	6,72	418	6
99	0,41	341	5
100	3,59	357	6
101	0,63	385	5
102	0,81	357	5
103	0,86	385	5
104	7,91	324	8
105	7,98	324	8

Rotación óptica

- 5 Se midió la rotación óptica usando un polarímetro Perkin Elmer 341. $[\alpha]_D^{20}$ indica la rotación óptica medida con luz a la longitud de onda de la línea D de sodio (589 nm) a una temperatura de 20°C. La longitud de trayectoria de la célula es de 1 dm. Detrás del valor real se mencionan la concentración y el disolvente de la disolución que se usó para medir la rotación óptica.

Tabla 10: Datos de rotación óptica

N.º de comp.	$[\alpha]_D^{20}$	concentración	disolvente
3	+ 8,02°	0,6112% en p/v	DMF
105	+ 10,76°	0,6320% en p/v	DMF
104	- 11,02°	0,5265% en p/v	DMF
4	- 7,69°	0,5335% en p/v	DMF

D. EJEMPLO FARMACOLÓGICO*Agonismo de grelina en células HEK293*

5

Un día antes del experimento, se sembraron células HEK293, transfectadas de manera permanente con la secuencia génica para la expresión del receptor de GHS1A, en placas de 96 pocillos con fondo transparente recubiertas con poli-D-Lisina, y se dejaron crecer hasta ~75% de confluencia el día siguiente.

- 10 Entonces, se incubaron las células con la sonda fluorescente intracelular sensible a calcio fluo-4 o Kit-3 durante 1 h a 37°C. Se midió la fluorescencia que representa el calcio intracelular libre en las células en un sistema FLIPR (excitación a 488 nm, emisión > 520 nm). Se añadieron los compuestos de prueba a cada placa a la concentración deseada y se registró simultáneamente la señal de fluorescencia en todos los pocillos. Se midió la liberación de calcio intracelular desencadenada mediante la activación de los receptores tras la adición del compuesto de prueba
- 15 como la fluorescencia emitida a partir del complejo de calcio y la sonda fluorescente. Se expresó el efecto del fármaco sobre la intensidad de fluorescencia en relación con la intensidad de fluorescencia máxima medida en células expuestas al ionóforo de calcio ionomicina. Se usó ajuste de la curva de los datos de concentración-respuesta para determinar los valores de pCE₅₀ para los compuestos de prueba (pCE₅₀ = -log CE₅₀; siendo CE₅₀ la dosis eficaz en M y definida como la concentración del compuesto de prueba que da como resultado un tamaño de
- 20 efecto que es el 50% del tamaño de efecto máximo (=100%) que puede alcanzarse. La tabla 11 a continuación da a conocer valores de pCE₅₀. Como control positivo, el compuesto de referencia GHRP-6 aumentó la fluorescencia de manera dependiente de la concentración con un valor de pCE₅₀ promedio de 9,0±0,1 (media±EEM, n=19).

Tabla 11: Valores de pCE₅₀

N.º de comp.	pCE ₅₀	N.º de comp.	pCE ₅₀	N.º de comp.	pCE ₅₀
5	6,0	58	6,9	98	8,0
4	5,5	34	5,5	85	7,0
6	8,0	30	7,1	87	5,8
66	6,6	33	5,5	86	6,2
104	5,7	50	6,1	10	6,6
105	7,8	51	5,8	101	5,7
8	6,5	76	5,8	81	7,3
21	7,1	37	5,7	82	6,6
14	7,9	57	7,5	11	6,4
63	< 5	65	6,1	100	5,4
13	6,6	32	6,0	68	< 4,5
46	6,7	48	7,5	28	6,8
47	5,3	41	8,1	44	6,3
71	< 5	27	7,1	45	6,1
69	< 5	19	6,7	64	4,6
16	6,6	67	6,8	12	6,6
24	5,4	23	7,5	96	5,7
62	5,6	60	5,4	102	5,1
7	< 5	56	7,6	106	7,2
36	5,2	31	7,6		
1	7,4	29	7,8		
84	5,1	22	7,4		
3	7,7	49	7,1		
91	6,0	54	7,2		
73	6,5	52	7,9		
72	8,0	55	5,8		
74	8,3	38	7,6		
77	6,1	94	7,5		
79	5,7	88	7,2		
78	6,4	83	6,2		
89	7,4	9	6,1		
15	5,8	99	6,1		
61	7,6	42	7,3		
43	6,9	40	8,0		
35	5,7	39	7,3		
26	5,5	53	7,7		
90	6,8	95	7,3		
75	7,8	103	5,2		
70	5,9	92	7,2		
25	5,8	93	7,2		
59	< 5	97	7,6		

25

Aceleración del vaciamiento gástrico y propulsión del intestino delgado en ratones NMRI

Se mantuvieron en ayunas ratones NMRI macho que pesaban aproximadamente 25 gramos durante 20 h y tuvieron acceso libre a agua potable. Se administraron los compuestos de prueba a los animales por vía subcutánea 30 min. antes de que se les diera una comida de prueba mediante alimentación por sonda oral. La comida de prueba consistió en 0,3 ml de una disolución de chocolate Nutridrink (1,0 kcal/ml) que contenía marcador de rojo fenol (5 mg/ml). Quince min. tras la administración de la comida, se sacrificaron los ratones mediante inhalación de gas CO₂. Se determinó el contenido de rojo fenol restante en el estómago (extraído del estómago con NaOH) a 557 nm en un espectrofotómetro y se expresó como unidades de extinción. Se determinó la propulsión del intestino delgado como la distancia que se desplazó el marcador de rojo fenol a través del intestino y se expresó como un porcentaje de la longitud total del intestino delgado (desde el píloro hasta la unión ileocecal).

Se definieron todos o ningún criterio para los efectos de significación ($p < 0,05$) mediante el análisis de la distribución de frecuencia de datos de control: un criterio de punto de corte para el contenido de rojo fenol del estómago, por debajo del cual se consideró que el vaciamiento gástrico se aceleraba significativamente, se fijó a 0,9 unidades de extinción. Se consideró que la propulsión del intestino delgado se aceleraba significativamente cuando el frente de rojo fenol había progresado más allá del 85% de longitud del intestino delgado. Se consideró activo un efecto del fármaco a una dosis dada cuando $\geq 60\%$ de animales sometidos a prueba mostraron un efecto significativo sobre cualquiera de los parámetros. Se anotó la dosis más baja que era activa para cada parámetro como la dosis activa más baja (LAD). La tabla 12 da a conocer los valores de LAD. La LAD para el compuesto de referencia GHRP-6 fue de 0,63 mg/kg para la aceleración del vaciamiento gástrico, y de 2,5 mg/kg para la estimulación de la propulsión del intestino delgado ($n=3/\text{dosis}$).

Tabla 12: Valores de LAD (mg/kg) para la aceleración del vaciamiento gástrico y para la estimulación de la propulsión del intestino delgado

N.º de comp.	LAD (mg/kg) Vaciamiento gástrico	LAD (mg/kg) Propulsión del intestino delgado
106	10	10
4	>10	>10
66	>10	10
105	10	>10
21	>10	>10
14	10	>10
13	10	>10
46	10	10
16	10	>10
1	2,5	2,5
3	0,63	0,63
73	>10	10
72	>10	>10
74	>40	>40
78	>10	>10
89	>10	>10
43	>10	>10
35	>10	>10
58	>10	>10
30	10	>10
57	10	10
48	>10	>10
41	>10	>10
27	>10	>10

19	>10	>10
67	>10	>10
60	>10	10
56	10	>10
29	10	10
22	>10	>10
54	>40	>40
52	>10	>10
38	>10	>10
94	10	2,5
88	>10	>10
83	>10	>10
99	10	>10
42	>10	>10
40	>10	>10
39	>10	>10
53	>10	>10
95	>10	>10
102	>10	>10
92	>10	>10
93	>10	10
97	2,5	2,5
98	10	10
85	>10	>10
81	>10	>10
82	>10	>10
11	>10	>10
28	>10	>10
12	>10	>10
96	>10	>10

Aceleración del vaciamiento gástrico en ratones de tipo de natural y GHS1A-r^{-/-}, KO

- 5 Se administraron el compuesto 3 o su vehículo (10 mg/kg, por vía subcutánea) a ratones con una delección de GHS1A-r (GHS1A-r^{-/-}, KO) o sus compañeros de camada de tipo de natural (GHS1A-r^{+/+}, WT) 30 minutos antes de la administración de una comida de prueba que contenía rojo fenol mediante alimentación por sonda oral. 15 minutos tras la administración de la comida de prueba, se determinó el contenido de comida restante en el estómago tal como se describió anteriormente en el procedimiento para ratones NMRI. Los estómagos de ratones WT tratados con el compuesto 3 se habían vaciado más que los de ratones WT tratados con vehículo. El mismo régimen de tratamiento en ratones KO no reveló ninguna diferencia en el contenido gástrico restante entre ratones KO tratados con compuesto o vehículo (véase la figura 1).

E. EJEMPLOS DE COMPOSICIÓN

- 15 “Principio activo” (p.a.) tal como se usa a lo largo de estos ejemplos se refiere a un compuesto de fórmula (I), incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo, un N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo; en particular uno cualquiera de los compuestos mostrados a modo de ejemplo.

Los ejemplos típicos de recetas para la formulación de la invención son los siguientes:

1. Comprimidos

Principio activo	de 5 a 50 mg
Fosfato de di-calcio	20 mg
Lactosa	30 mg
Talco	10 mg
Estearato de magnesio	5 mg
Almidón de patata	hasta 200 mg

5

2. Suspensión

Se prepara una suspensión acuosa para administración oral de modo que cada mililitro contiene de 1 a 5 mg de principio activo, 50 mg de carboximetilcelulosa de sodio, 1 mg de benzoato de sodio, 500 mg de sorbitol y agua hasta 1 ml.

10

3. Inyectable

Se prepara una composición parenteral agitando un 1,5% (peso/volumen) de principio activo en disolución de NaCl al 0,9%.

15

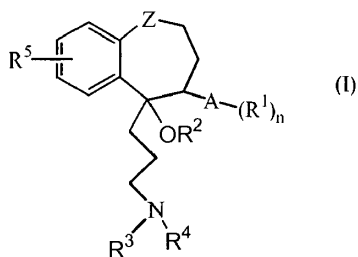
4. Pomada

Principio activo	5 hasta 1000 mg
Alcohol estearílico	3 g
Lanolina	5 g
Vaselina	15 g
Agua	hasta 100 g

20

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula



incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en la que:

A representa fenilo, tienilo, furanilo o un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno; en la que dicho fenilo, tienilo, furanilo o heterociclo aromático de 6 miembros puede estar opcionalmente condensado con fenilo o un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno;

Z representa CH₂ u O;

R¹ representa halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alquioxilo C₁₋₄, polihaloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, amino, mono o di(alquilo C₁₋₄)amino; o

en el caso de que A represente fenilo entonces dos sustituyentes R¹ adyacentes pueden tomarse juntos para formar un radical de fórmula

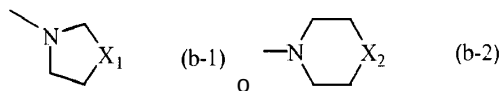
-O-CH₂-O- (a-1); u

-O-CH₂-CH₂-O- (a-2);

R² representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R³ y R⁴ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₆ o fenilalquilo C₁₋₄; o

R³ y R⁴ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un radical de fórmula (b-1) o (b-2)



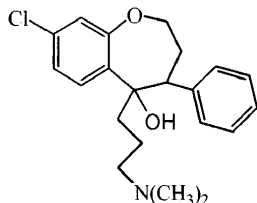
representando X₁ CH₂ o CHOH; y representando X₂ CH₂, O o NR⁶;

R⁵ representa hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄, alquioxilo C₁₋₄ o trifluorometilo;

R⁶ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄, alquilo carbonilo C₁₋₄, feniloxycarbonilo;

n representa un número entero de valor 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

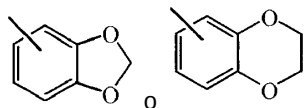
un N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo; siempre que el



compuesto sea distinto de o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que A representa fenilo o fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes R¹.

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que A representa un radical de fórmula



4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que A representa piridilo, pirimidinilo o quinolinilo, estando cada uno de dicho piridilo, pirimidinilo o quinolinilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes R^1 .

5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Z representa CH_2 .

6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Z representa O.

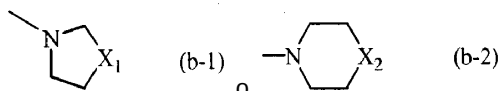
7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^1 representa halo, hidroxilo, alquilo C_{1-4} o alquioxilo C_{1-4} .

8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^2 representa hidrógeno.

9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que:

R^3 y R^4 representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-4} -alquilo C_{1-6} o fenilalquilo C_{1-4} ; o

R^3 y R^4 se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un radical de fórmula (b-1) o (b-2)

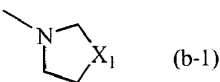


representando X_1 CH_2 o $CHOH$; y representando X_2 CH_2 .

10. Compuesto según la reivindicación 9, en el que:

R^3 y R^4 representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-4} -alquilo C_{1-6} o fenilalquilo C_{1-4} ; o

R^3 y R^4 se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un radical de fórmula (b-1)



representando X_1 CH_2 o $CHOH$.

11. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que n representa un número entero de valor 1 ó 2.

12. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y 8 a 10, en el que n es 0.

13. Compuesto según la reivindicación 1, en el que A representa fenilo, 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, piridilo, pirimidinilo, quinolinilo; estando cada uno de dichos anillos opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, hidroxilo, alquilo C_{1-4} o alquioxilo C_{1-4} ; R^3 y R^4 representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , fenilalquilo C_{1-4} ; o R^3 y R^4 se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar pirrolidinilo opcionalmente sustituido en la posición 3 con hidroxilo; piperidinilo; morfolinilo; piperazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} o alquilcarbonilo C_{1-4} ; R^2 representa hidrógeno o metilo.

14. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los sustituyentes en el anillo de cicloheptano u oxepina tienen una configuración cis.

15. Compuesto según la reivindicación 14, siendo el compuesto una forma enantiomérica pura.

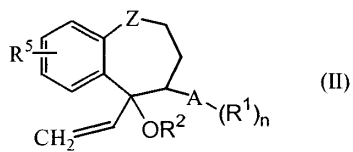
16. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionándose el compuesto de

oxalato de ($\pm$) cis-6-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-5-(3-dietilamino-propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ol;

- oxalato de (±) cis-6-(3-cloro-fenil)-5-(3-dietilamino-propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ol;
- oxalato de (±) cis-4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-5-(3-dietilamino-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-5-ol;
- 5 oxalato de (±) cis-6-(3-cloro-fenil)-5-(3-dimetilamino-propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ol;
- (±) cis-6-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-5-(3-dimetilamino-propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ol;
- 10 oxalato de (±) cis-6-(4-cloro-fenil)-5-(3-dimetilamino-propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ol;
- oxalato de (±) cis-5-(3-dimetilamino-propil)-6-(3-metoxi-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ol;
- oxalato de (±) cis-5-(3-dimetilamino-propil)-6-(4-fluoro-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ol;
- 15 oxalato de (±) cis-5-(3-dimetilamino-propil)-6-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ol;
- oxalato de (±) cis-6-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-5-{3-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-propil}-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ol;
- 20 oxalato de (±) cis-5-(3-dimetilamino-propil)-6-p-tolil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ol;
- oxalato de (±) cis-5-(3-dietilamino-propil)-6-(4-fluoro-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ol;
- 25 oxalato de (±) cis-6-(2,4-difluoro-fenil)-5-(3-dimetilamino-propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ol;
- oxalato de (±) cis-4-(4-cloro-3-metoxi-fenil)-5-(3-dimetilamino-propil)-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-5-ol;
- oxalato de (±) cis-5-(3-dietilamino-propil)-6-p-tolil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ol;
- 30 clorhidrato de (±) cis-5-(3-dietilamino-propil)-6-(3-metoxi-fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ol;
- oxalato de (±) cis-6-(4-bromo-fenil)-5-(3-dimetilamino-propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ol;
- 35 clorhidrato de (±) cis-6-(5-cloro-piridin-3-il)-5-(3-dimetilamino-propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ol;
- (±) cis-5-(3-dimetilamino-propil)-6-quinolin-3-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ol;
- clorhidrato de (±) cis-5-(3-dimetilamino-propil)-6-(6-metil-piridin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ol.
- 40 17. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso como medicamento.
18. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16,
- 45 para el tratamiento de un trastorno digestivo que requiere terapia procinética, tal como por ejemplo gastroparesia idiopática o diabética, íleo posoperatorio, disfunción intestinal inducida por opiodes, síndrome del intestino corto, pseudo-obstrucción intestinal crónica, emesis, estreñimiento tal como asociado con la fase de hipomotilidad del síndrome del intestino irritable (SII), vaciamiento gástrico retardado asociado con estados debilitantes, enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), úlceras gástricas, cólico; un trastorno cardiovascular tal como por ejemplo
- 50 insuficiencia cardíaca crónica; un trastorno del sistema nervioso central tal como por ejemplo ansiedad, alteración cognitiva, depresión incluyendo síntomas de tipo depresivo de estrés crónico, trastornos neurodegenerativos por ejemplo trastornos con neurodegeneración de la sustancia negra pars compacta, tales como por ejemplo enfermedad de Parkinson; osteoporosis; alteración del ritmo de sueño-vigilia; insuficiencia pancreática exocrina tal como en seres humanos afectados por fibrosis quística o pancreatitis crónica; bajos niveles de cortisol o síntomas de
- 55 insuficiencia corticosuprarrenal;
- para proporcionar cardioprotección;
- para estimular el apetito tal como en el tratamiento de caquexia y anorexia nerviosa;
- 60 para la protección del órgano durante la pancreatitis;
- para mejorar la memoria y el aprendizaje.
- 65 19. Composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable, y como principio activo

una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

20. Compuesto de fórmula



incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en la que A, Z, R¹, R², R⁵ y n son según la reivindicación 1;

10 un N-óxido del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

21. Compuesto según la reivindicación 20, en el que los sustituyentes en el anillo de cicloheptano u oxepina tienen una configuración cis.

Figura 1

