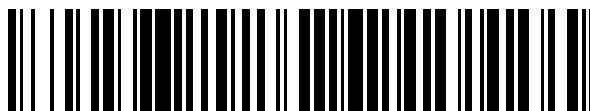


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 440 483**

51 Int. Cl.:

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 223/16 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.09.2006 E 06802905 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2013 EP 1924578**

54 Título: **2,3,4,5-Tetrahidro-1H-benzo[d]azepinas sustituidas con heterociclo enlazado en 6-N como agonistas del receptor 5-HT_{2C}**

30 Prioridad:

01.09.2005 US 713504 P

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

29.01.2014

73 Titular/es:

**ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)
LILLY CORPORATE CENTER
INDIANAPOLIS, IN 46285, US**

72 Inventor/es:

**BRINER, KARIN;
CAMP, ANNE MARIE;
CORNELL, ALAN;
MAZANETZ, MICHAEL PHILIP;
ROTHHAAR, ROGER RYAN;
VICTOR, FRANTZ;
WILLIAMS, ANDREW CAERWYN y
ZHANG, DEYI**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 440 483 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

2,3,4,5-Tetrahydro-1H-benzo[d]azepinas sustituidas con heterociclo enlazado en 6-N como agonistas del receptor 5-HT_{2C}

5 El neurotransmisor serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) tiene una farmacología rica que surge a partir de una población heterogénea de al menos siete clases de receptores. La clase 5-HT₂ de serotonina se divide además en al menos tres subtipos, denominados 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}. El receptor de 5-HT_{2C} se ha aislado y caracterizado (Julius y col., Patente de Estados Unidos N° 4.985.352). Se ha informado que los ratones transgénicos que carecen del receptor de 5-HT_{2C} muestran ataques y un trastorno alimenticio que da como resultado consumo aumentado de alimentos (Julius y col., Patente de Estados Unidos N° 5.698.766). El receptor de 5-HT_{2C} también se ha relacionado con diversos trastornos neurológicos diferentes incluyendo obesidad (Vickers y col., *Psychopharmacology*, 167: 274-280 (2003)), hiperfagia (Tecott y col. *Nature*, 374: 542-546 (1995)), trastorno obsesivo compulsivo (Martin y col., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 71: 615 (2002); Chou-Green y col., *Physiology & Behavior*, 78: 641-649 (2003)), depresión (Leysen, Kelder, *Trends in Drug Research II*, 29: 49-61 (1998)), ansiedad (*Curr. Opin. Invest. Drugs* 2 (4), pág. 317 (1993)), abuso de sustancias, trastornos del sueño (Frank y col., *Neuropsychopharmacology* 27: 869-873 (2002)), sofocos (documento EP 1213017 A2), epilepsia (Upton y col., *Eur. J. Pharmacol.*, 359: 33 (1998); Fitzgerald, Ennis, *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 37: 21-30 (2002)) e hipogonadismo (*Curr. Opin. Invest. Drugs* 2 (4), pág. 317 (1993)).

Determinados compuestos sustituidos de 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina se han desvelado como agentes terapéuticos útiles como por ejemplo:

20 El documento US 4.265.890 describe determinados compuestos de 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina sustituidos como antagonistas del receptor dopaminérgico para su uso como antipsicóticos y antieméticos, entre otros.

El documento EP 0 285 287 describe determinados compuestos de 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina sustituidos para su uso como agentes para tratar trastornos de la motilidad gastrointestinal, entre otros.

25 Los documentos WO 93/03015 y WO 93/04686 describen determinados compuestos de 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina sustituidos como antagonistas del receptor alfa-adrenérgico para su uso como agentes para tratar hipertensión y enfermedades cardiovasculares en las que son deseables cambios en la resistencia vascular, entre otros.

30 El documento WO 02/074746 A1 describe determinados compuestos de 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina sustituidos como agonistas de 5-HT_{2C} para el tratamiento del hipogonadismo, obesidad, hiperfagia, ansiedad, depresión, trastorno del sueño, entre otros.

El documento WO 03/006466 A1 describe determinados compuestos sustituidos de indolina y hexahidroazepinoindol tricíclicos como ligandos de 5-HT y por consiguiente su utilidad para tratar enfermedades en las que se desea la modulación de la actividad de 5-HT.

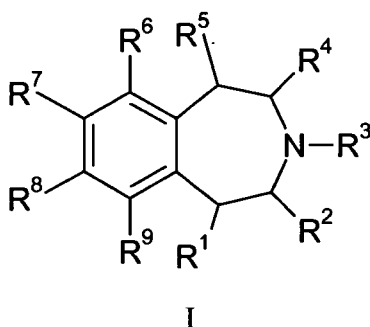
35 El documento WO 05/019180 describe 6-(2,2,2-trifluoroetilamino)-7-cloro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina como un agonista de 5-HT_{2C} potente y selectivo para el tratamiento de obesidad, ansiedad, depresión y trastorno obsesivo-compulsivo.

40 El documento WO 2005/042491 desvela determinados compuestos de 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina sustituidos (denominados en el presente documento compuestos sustituidos de 2,3,4,5-tetrahydro-3-benzazepina) que se describen como moduladores del receptor de 5HT_{2C}.

45 Los agonistas de receptor de 5-HT_{2C} de afinidad elevada proporcionarían agentes terapéuticos útiles para el tratamiento de los trastornos asociados con el receptor de 5-HT_{2C} mencionados anteriormente incluyendo obesidad, hiperfagia, trastorno obsesivo/compulsivo, depresión, ansiedad, abuso de sustancias, trastorno del sueño, sofocos e hipogonadismo. Los agonistas de receptor de 5-HT_{2C} de afinidad elevada que también son selectivos para el receptor de 5-HT_{2C}, proporcionarían tal beneficio terapéutico sin los acontecimientos adversos indeseados asociados con las terapias actuales. La consecución de la selectividad para el receptor de 5-HT_{2C}, particularmente frente a los receptores de 5-HT_{2A} y 5-HT_{2B}, ha demostrado ser difícil para diseñar agonistas de 5-HT_{2C}. Los agonistas del receptor de 5-HT_{2A} se han relacionado con acontecimientos alucinógenos adversos problemáticos. (Nelson y col., *Naunyn-Schmiedeberg. Arch. Pharm.*, 359: 1-6 (1999)). Los agonistas del receptor de 5-HT_{2B} se han relacionado con acontecimientos adversos relacionados con el sistema cardiovascular, tales como valvulopatía. (V. Setola y col., *Mol. Pharmacology* 63: 1223-1229 (2003) y referencias citadas en el mismo).

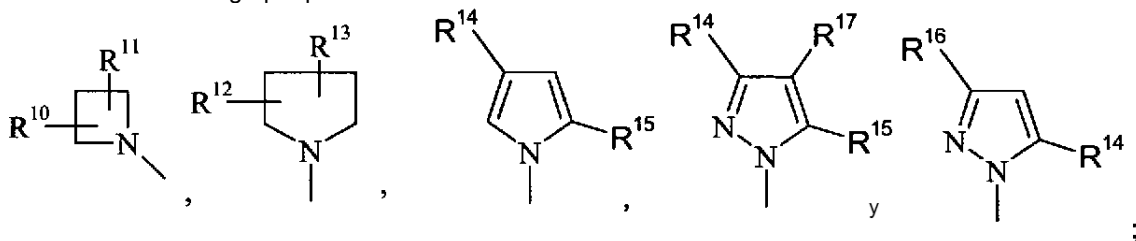
55 Las referencias previas a compuestos de 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina sustituidos como agentes terapéuticos potenciales han mencionado de forma predominante sus usos como moduladores alfa adrenérgicos y/o dopaminérgicos. Los moduladores adrenérgicos están relacionados con frecuencia con el tratamiento de enfermedades cardiovasculares (Frishman, Kotob, *Journal of Clinical Pharmacology*, 39: 7-16 (1999)). Los receptores dopaminérgicos son dianas principales en el tratamiento de esquizofrenia y enfermedad de Parkinson (Seeman, Van Tol, *Trends in Pharmacological Sciences*, 15: 264-270 (1994)). Se apreciará por los expertos en la técnica que la selectividad frente a estos y otros receptores fisiológicamente importantes en general también serán características preferidas de los agentes terapéuticos para el tratamiento específico de trastornos asociados con 5-HT_{2C} como se ha descrito anteriormente.

La presente invención proporciona compuestos agonistas de 5-HT_{2C} potentes y selectivos de Fórmula I:



en la que:

- 5 R¹ es hidrógeno;
 R², R³ y R⁴ son hidrógeno;
 R⁵ es hidrógeno;
 R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en



- 10 R⁷ es hidrógeno, halo, ciano, alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor, alqueno (C₂-C₆) opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes de flúor, cicloalquilo (C₃-C₇), alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes de flúor o alquilitio (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes de flúor;

- 15 R⁸ es hidrógeno, halo, ciano, -SCF₃ o hidroxilo;
 R⁹ es hidrógeno, halo, ciano, -CF₃, -SCF₃, hidroxilo o alcoxi (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes de flúor;

- 20 R¹⁰ es hidrógeno, 3-hidroxilo, alquilo (C₁-C₅) opcionalmente sustituido con 1-6 grupos flúor, Ph¹-alquilo (C₀-C₃) o Ar¹-alquilo (C₀-C₃);

- R¹¹ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con 1-5 grupos flúor;

- 25 R¹² es hidrógeno, alquilo (C₁-C₅) opcionalmente sustituido con 1-6 grupos flúor, Ph¹-alquilo (C₀-C₃) o Ar¹-alquilo (C₀-C₃);

- R¹³ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con 1-5 grupos flúor;

- R¹⁴ es hidrógeno, metilo o -CF₃;

- R¹⁵ es alquilo (C₁-C₅), -CF₃, Ph¹ o Ar²;

- 30 R¹⁶ es Ph¹-alquilo (C₁-C₃) o Ph¹-S-CH₂-;

- R¹⁷ es hidrógeno, halo o metilo, con la condición de que R¹⁷ es hidrógeno cuando R¹⁵ es Ph¹ o Ar²;

- Ph¹ es fenilo opcionalmente sustituido con

- a) 1 a 5 sustituyentes de flúor;

- b) 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, ciano, metilo, hidroxilo y metoxilo; o

- 35 c) -CF₃ y opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes de flúor;

Ar¹ es tienilo o piridilo opcionalmente sustituido con

- a) 1 a 3 sustituyentes de flúor; o

- b) 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, ciano y metilo;

- 40 Ar² es furilo, tienilo o piridilo, opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, ciano y metilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en asociación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, para su uso en el aumento selectivo de la activación del receptor de 5-HT_{2C} y/o para su uso en el tratamiento de una diversidad de trastornos asociados con la activación reducida de receptores de 5-HT_{2C}. Las realizaciones preferidas de este aspecto de la invención incluyen un compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento de obesidad, hiperfagia, trastorno obsesivo/compulsivo, depresión, ansiedad, abuso de sustancias, trastorno del sueño, sofocos y/o hipogonadismo. Las realizaciones particularmente preferidas de este aspecto de la invención incluyen el tratamiento de obesidad, trastorno obsesivo/compulsivo, depresión y/o ansiedad.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de uno o más compuestos de Fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en la preparación de un medicamento para la activación de receptores de 5-HT_{2C} en un mamífero. En realizaciones preferidas de este aspecto de la invención, se proporciona el uso de uno o más compuestos de Fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de obesidad, hiperfagia, trastorno obsesivo/compulsivo, depresión, ansiedad, abuso de sustancias, trastornos del sueño, sofocos y/o hipogonadismo. Las realizaciones particularmente preferidas de este aspecto de la invención incluyen el uso de uno o más compuestos de Fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en la preparación de medicamentos para el tratamiento de obesidad, trastorno obsesivo/compulsivo, depresión y/o ansiedad.

Adicionalmente, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica adaptada para el tratamiento de obesidad o para el tratamiento de trastorno obsesivo/compulsivo o para el tratamiento de depresión o para el tratamiento de ansiedad, cada una de las cuales comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en asociación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En aquellos casos en los que los trastornos que se pueden tratar mediante los agonistas de 5-HT_{2C} se conocen por clasificaciones establecidas y aceptadas, sus clasificaciones se pueden encontrar en diversas fuentes. Por ejemplo, actualmente, la cuarta edición del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV™) (1994, American Psychiatric Association, Washington, DC.), proporciona una herramienta de diagnóstico para identificar muchos de los trastornos descritos en el presente documento. También, la Clasificación Internacional de Enfermedades, Décima Revisión (ICD-10), proporciona clasificaciones para muchos de los trastornos descritos en el presente documento. El experto reconocerá que existen nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos descritos en el presente documento, incluyendo aquellos descritos en el DSM-IV e ICD-10 y que la terminología y los sistemas de clasificación evolucionan con el avance científico médico.

Los términos químicos generales usados de principio a fin tienen sus significados habituales. Por ejemplo, el término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado, ramificado o no ramificado. El término "n-alquilo" se refiere a un grupo alquilo no ramificado. A modo de ilustración, pero sin limitación, la expresión "alquilo (C₁-C₂)" se refiere a un metilo y etilo. La expresión "n-alquilo (C₁-C₃)" se refiere a metilo, etilo y propilo. La expresión "alquilo (C₁-C₃)" se refiere a metilo, etilo, propilo e isopropilo. La expresión "alquilo (C₁-C₆)" se refiere a todos los grupos alquilo ramificados y no ramificados que tienen de uno a seis átomos de carbono.

También puede usarse alquilo (C_x-C_y) junto con otros sustituyentes para indicar un engarce de hidrocarburo saturado, ramificado o no ramificado, para el sustituyente, en el que x e y indican el intervalo de átomos de carbono permitido en el resto de engarce. A modo de ilustración, pero sin limitación, -alquilo (C₀-C₂) se refiere a un enlace sencillo, metileno, metil-metileno, o resto de engarce de etileno; -alquilo (C₀-C₃) además incluye trimetileno, alfa- o beta-metil etileno, dimetil metileno o etil metileno. -Alquilo (C₁-C₃) se refiere a un engarce alquilenilo ramificado o no ramificado que tiene de 1 a 3 carbonos.

El término "alquenilo" se refiere a un grupo hidrocarburo insaturado, ramificado o no ramificado. A modo de ilustración, pero sin limitación, el término "alquenilo (C₂-C₆)" se refiere a un grupo hidrocarburo ramificado o no ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y 1 o más dobles enlaces carbono-carbono.

La expresión "cicloalquilo (C₃-C₇)" se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Los términos "alcoxi" y "sulfoniloxi" se refieren a un grupo alquilo o grupo sulfonilo, respectivamente, que está enlazado a través de un átomo de oxígeno.

El término "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo. Son grupo halo preferidos flúor, cloro y bromo. Son grupos halo más preferidos flúor y cloro.

La expresión "grupo protector de amino" como se usa en el presente documento se refiere a un sustituyente empleado comúnmente para bloquear o proteger la funcionalidad amino mientras se hacen reaccionar otros grupos funcionales en el compuesto. Los ejemplos de dichos grupos protectores de amino incluyen el grupo formilo, el grupo tritilo, el grupo acetilo, el grupo tricloroacetilo, el grupo trifluoroacetilo, el cloroacetilo, grupos bromoacetilo y yodoacetilo, grupos bloqueantes de tipo carbamoilo, tales como benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo ("Fmoc"), t-butoxicarbonilo (t-BOC) y grupos protectores de amino similares. La especie de grupo protector de amino empleada no es crítica, siempre y cuando el grupo amino derivatizado sea estable a las condiciones de reacciones posteriores en otras posiciones de la molécula y puedan retirarse en el momento adecuado sin afectar al

resto de la molécula. La selección y uso (adición y retirada posterior) de grupos protectores de amino es bien conocida dentro de las habilidades habituales en la técnica. Se describen ejemplos adicionales de grupos a los que se hace referencia mediante los términos anteriores por T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, John Wiley and Sons, Nueva York, NY, 1999, capítulo 7, denominado en lo sucesivo "Greene".

El término o la expresión "farmacéutico" o "farmacéuticamente aceptable" cuando se usa en el presente documento como un adjetivo, significa sustancialmente no tóxico y sustancialmente no dañino para el receptor.

"Composición farmacéutica" significa además que el vehículo, disolvente, excipientes y/o sal tiene que ser compatible con el ingrediente activo de la composición (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I). Se entiende por los expertos en la materia que los términos "formulación farmacéutica" y "composición farmacéutica" son intercambiables de forma general y que los mismos también se usan para los fines de la presente solicitud.

La expresión "cantidad eficaz" significa una cantidad de un compuesto de Fórmula I que es capaz de activar los receptores de 5-HT_{2C} y/o provocar un efecto farmacológico dado.

La expresión "disolvente adecuado" se refiere a cualquier disolvente o mezcla de disolventes, inertes para la reacción en curso que solubiliza de forma suficiente los reactivos para producir un medio dentro del cual llevar a cabo la reacción deseada.

Se comprende que los compuestos de la presente invención pueden existir como estereoisómeros. Como tales, todos los enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos, se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Cuando se identifican estereoquímicas específicas en la presente solicitud, se usan las designaciones de Cahn-Prelog-Ingold de (R) y (S) y la designación *cis* y *trans* de estereoquímica relativa para referirse a isómeros específicos y estereoquímica relativa. Las rotaciones ópticas conocidas se designan mediante (+) y (-) para dextrógiro y levógiro, respectivamente. Cuando un compuesto quiral se resuelve en sus isómeros, pero no se determinan las configuraciones o rotaciones ópticas absolutas, los isómeros se designan de forma arbitraria isómero 1, isómero 2, etc. Aunque todos los enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos se contemplan dentro de la presente invención, las realizaciones preferidas son enantiómeros únicos y diastereómeros únicos.

Se entiende de forma general por los expertos en esta técnica, que los compuestos pretendidos para su uso en las composiciones farmacéuticas se convierten de forma rutinaria, aunque no necesariamente, en una forma de sal en los esfuerzos de optimizar características tales como las propiedades de manejo, estabilidad, farmacocinética y/o biodisponibilidad, etc. Los procedimientos para convertir un compuesto en una forma de sal dada se conocen bien en la técnica (véase, por ejemplo, Berge, S.M, Bighley, L.D. y Monkhouse, D.C., J. Pharm. Sci., 66: 1, (1977)). Debido a que los compuestos de la presente invención son aminas y por lo tanto de naturaleza básica, los mismos reaccionan fácilmente con una amplia diversidad de ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables con los mismos. Tales sales también son realizaciones de la presente invención.

Los ácidos inorgánicos típicos usados para formar dichas sales incluyen clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, hipofosfórico, metafosfórico, ácido pirofosfórico y similares. También pueden usarse sales obtenidas a partir de ácidos orgánicos, tales como ácidos alifáticos mono y dicarboxílicos, ácidos alcanólicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcanoicos e hidroxialcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos. Por tanto, dichas sales farmacéuticamente aceptables incluyen cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, acetato, fenilacetato, trifluoroacetato, acrilato, ascorbato, benzoato, clorobenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, metilbenzoato, o-acetoxibenzoato, isobutirato, fenilbutirato, α-hidroxiisobutirato, butin-1,4-dicarboxilato, hexin-1,4-dicarboxilato, caproato, caprilato, cinamato, citrato, formiato, fumarato, glicolato, heptanoato, hipurato, lactato, malato, maleato, hidroximaleato, malonato, mandelato, nicotinato, isonicotinato, oxalato, ftalato, tereftalato, propiolato, propionato, fenilpropionato, salicilato, sebacato, succinato, suberato, bencenosulfonato, p-bromobencenosulfonato, clorobencenosulfonato, etilsulfonato, 2-hidroxietilsulfonato, metilsulfonato (mesilato), naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, naftaleno-1,5-sulfonato, p-toluenosulfonato, xilenosulfonato, tartrato y similares.

Es bien sabido que dichos compuestos pueden formar sales en diversas proporciones molares con el ácido para proporcionar, por ejemplo, la sal hemi-ácido, mono-ácido, di-ácido, etc. Cuando en el procedimiento de formación de la sal, el ácido se añade en una proporción estequiométrica específica, a menos que de otra forma se analice para confirmarlo, se supone, pero no se sabe, que la sal forma en dicha proporción molar. Se entiende que términos, tales como "(ácido)_x" significan que la proporción molar de la sal formada no es conocida y no puede presuponerse, como por ejemplo, pero sin limitación, (HCl)_x y (ácido metanosulfónico)_x.

Las abreviaturas usadas en el presente documento se definen de la siguiente manera:

- "Anal. Calc." significa análisis elemental calculado.
- "pe" significa punto de ebullición.
- "BINAP" significa *rac*-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo.
- "Boc" o "t-Boc" significa *tert*-butoxicarbonilo.

"Salmuera" se refiere a una solución acuosa saturada de cloruro sódico.

"CV" significa valor calorífico de oxígeno.

"DCM" significa diclorometano (es decir cloruro de metileno, CH₂Cl₂).

"DMF" significa *N,N*-dimetilformamida.

5 "DMSO" significa dimetilsulfóxido.

"EE" significa consumo de energía.

"EtOAc" significa acetato de etilo.

"CG-EM" significa cromatografía de gases- espectrometría de masas.

"GDP" significa guanosín difosfato.

10 "GTP" significa guanosín trifosfato.

"GTPyl³⁵S]" significa guanosín trifosfato que tiene el fosfato terminal sustituido con ³⁵S en lugar de un oxígeno.

"HMPA" significa hexametilfosforamida.

"HPLC" significa cromatografía líquida de alta presión.

"ISPA" significa ensayo de proximidad por escintilación por inmunoadsorción.

15 "pf" significa punto de fusión.

"EM (EN+)" significa espectroscopía de masas usando ionización por electronebulización.

"MTBE" significa metil *t*-butil éter.

"NMP" significa 1-metil-2-pirrolidiona.

"RMN" significa resonancia magnética nuclear.

20 "Pd/C" significa paladio sobre carbono activado.

"CR" significa cociente respiratorio.

"TA" significa temperatura ambiente.

"cromatografía SCX " significa cromatografía sobre una columna o cartucho SCX.

25 "columna SCX " o "cartucho SCX ", como se usa en el presente documento, se refiere a una columna, cartucho desechable o equivalente, de resina de intercambio catiónico fuerte con base de sílice de Varian Bond Elute®.

"TFA" significa ácido trifluoroacético.

"THF" significa tetrahidrofurano.

"TLC" significa cromatografía de capa fina.

30 Aunque todos los compuestos de la presente invención son útiles como agonistas de 5-HT_{2C}, se prefieren determinadas clases, como por ejemplo, compuestos que tienen cualquiera de las siguientes selecciones de sustituyentes enumeradas: Compuestos en los que

1) R⁷ es halo;

2) R⁷ es cloro;

3) R⁷ es flúor;

35 4) R⁷ es alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes de flúor;

5) R⁷ es alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes de flúor;

6) R⁷ es etilo;

7) R⁷ es -CF₃;

40 8) R⁷ es alqueno (C₃-C₆) opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes de flúor;

9) R⁷ es alqueno (C₃-C₆);

10) R⁷ es ciano;

15) R⁸ es hidrógeno;

16) R⁹ es hidrógeno;

45 17) R⁹ es alcoxi (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor;

18) R⁹ es metoxi;

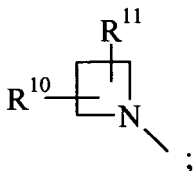
19) R⁹ es halo;

20) R⁹ es cloro;

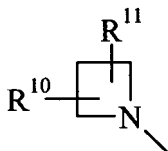
21) R⁹ es ciano;

22) R⁹ es -CF₃;

50 23) R⁶ es

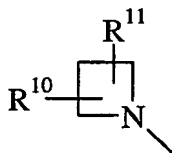


24) R⁶ es

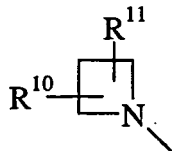


y R¹⁰ y R¹¹ son cada uno hidrógeno;

25) R⁶ es

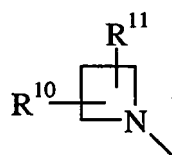


y cada uno de R¹⁰ y R¹¹ es metilo;
26) R⁶ es



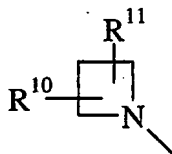
5

y R¹⁰ es Ph¹-alquilo (C₀-C₃);
27) R⁶ es

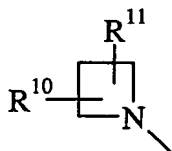


10

y R¹⁰ es Ph¹- (es decir alquilo C₀);
28) R⁶ es

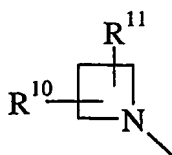


y R¹⁰ es Ph¹- y es adyacente al nitrógeno de azetidino;
29) R⁶ es una cualquiera de las realizaciones 26) a 28) y Ph¹ está mono-sustituido;
30) R⁶ es



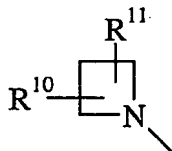
15

y R¹⁰ es Ar¹-alquilo (C₀-C₃);
31) R⁶ es



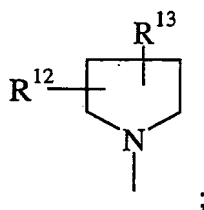
20

y R¹⁰ es Ar¹-;
32) R⁶ es

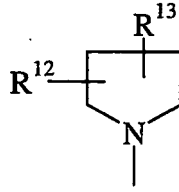


y R¹⁰ es Ar¹- y es adyacente al nitrógeno de azetidino;
33) R⁶ es una cualquiera de las realizaciones 30) a 32) y Ar¹ está mono-sustituido;
34) R⁶ es una cualquiera de las realizaciones 30) a 32) y Ar¹ está sin sustituir;
35) Una cualquiera de las realizaciones 26) a 34) en la que R¹¹ es hidrógeno;
36) R⁶ es

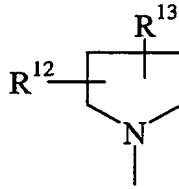
25



37) R⁶ es

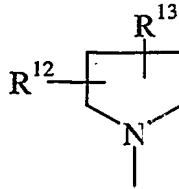


y R¹² es alquilo C₁₋₃;
38) R⁶ es



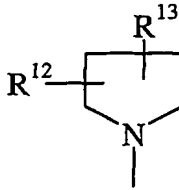
5

y R¹² es metilo;
39) R⁶ es

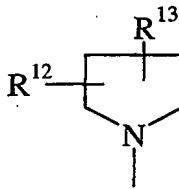


10

y R¹² es 2-metilo;
40) R⁶ es

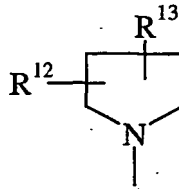


y R¹² es Ph¹-alquilo (C₀-C₃);
41) R⁶ es



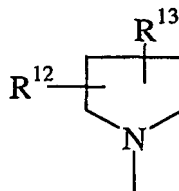
15

y R¹² es Ph¹- (es decir alquilo C₀);
42) R⁶ es

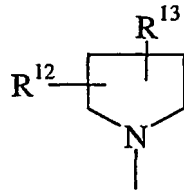


20

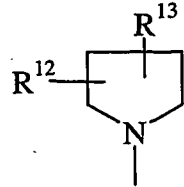
y R¹² es Ph¹- y está en la posición 2 del anillo pirrolidinilo;
43) R⁶ es una cualquiera de las realizaciones 40) a 42) y Ph¹ está mono sustituido;
44) R⁶ es



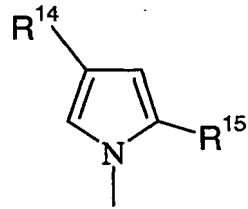
y R¹² es Ar¹-alquilo (C₀-C₃);
45) R⁶ es



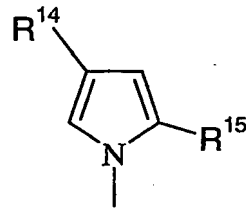
y R¹² es Ar¹- (es decir -alquilo C₀);
46) R⁶ es



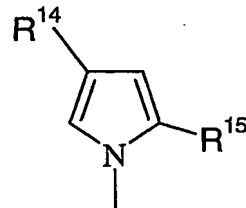
5 y R¹² es Ar¹- y está en la posición 2 del anillo pirrolidinilo;
47) R⁶ es una cualquiera de las realizaciones 44) a 46) y Ar¹ está mono sustituido;
48) R⁶ es una cualquiera de las realizaciones 44) a 46) y Ar¹ está sin sustituir;
49) Una cualquiera de las realizaciones 37-48 en la que R¹³ es hidrógeno;
50) R⁶ es



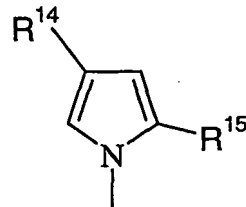
10 51) R⁶ es



en la que R¹⁴ es hidrógeno;
52) R⁶ es

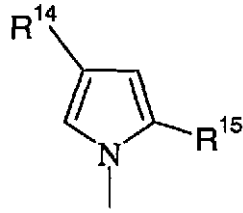


15 en la que R¹⁵ está mono sustituido;
53) R⁶ es

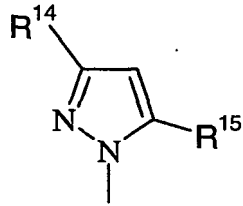


20 en la que R¹⁵ está mono sustituido y R¹⁴ es metilo;
54)

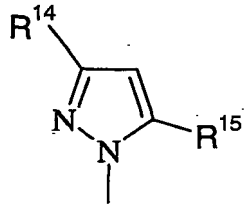
R⁶ es



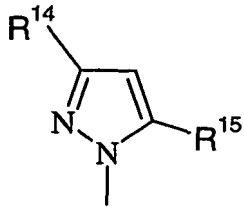
en la que R¹⁵ está mono sustituido y R¹⁴ es hidrógeno;
55) R⁶ es



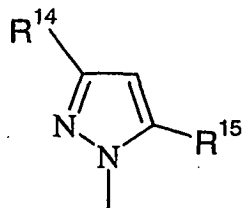
5 56) R⁶ es



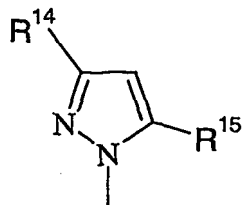
en la que R¹⁴ es hidrógeno o metilo y R¹⁵ es alquilo (C₁-C₅), Ph¹ o Ar²;
57) R⁶ es



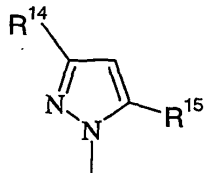
10 en la que R¹⁵ es alquilo (C₁-C₅);
58) R⁶ es



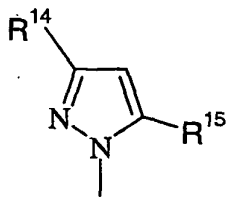
en la que R¹⁵ es metilo;
59) R⁶ es



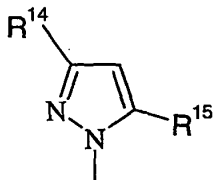
15 en la que R¹⁵ es Ph¹;
60) R⁶ es



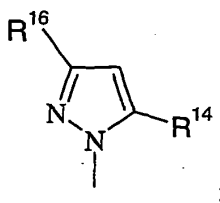
en la que R¹⁵ es Ph¹ mono sustituido;
61) R⁶ es



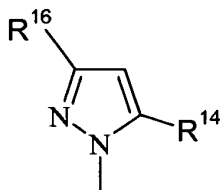
5 en la que R¹⁵ es Ar²;
62) R⁶ es



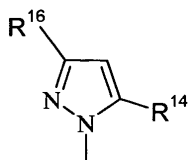
en la que R¹⁵ es Ar² mono sustituido;
63) R⁶ es



10 64) R⁶ es



y R¹⁶ es Ph¹-alquilo(C₁-C₃);
65) R⁶ es



15 y R¹⁶ es Ph¹-S-CH₂;

- 66) Una cualquiera de las realizaciones 55-65, en la que R¹⁴ es hidrógeno;
67) Una cualquiera de las realizaciones 55-65, en la que R¹⁴ está en metilo; y
68) R⁷ es cloro y cada uno de R^{1-5, 8, 9} es hidrógeno.

20 Se entenderá que las clases anteriores pueden combinarse para formar clases preferidas adicionales. Las combinaciones ejemplares incluyen, pero sin limitación:

- 69) Una cualquiera de las realizaciones preferidas 1) a 10) (las selecciones preferidas para R⁷), combinada con una cualquiera de las realizaciones preferidas 15) a 22) (las selecciones preferidas para R^{8,9});
70) Una cualquiera de las realizaciones preferidas 23) a 35) (siendo azetidino las selecciones preferidas para R⁶), combinada con una cualquiera de las combinaciones preferidas descritas en 69);
25 71) Una cualquiera de las realizaciones preferidas 36) a 49) (siendo pirrolidinilo las selecciones preferidas para R⁶), combinada con una cualquiera de las combinaciones preferidas descritas en 69);
72) Una cualquiera de las realizaciones preferidas 50) a 54) (siendo pirrolilo las selecciones preferidas para R⁶), combinada con una cualquiera de las combinaciones preferidas descritas en 69);
30 73) Una cualquiera de las realizaciones preferidas 55) a 67) (siendo pirazolilo las selecciones preferidas para R⁶), combinada con una cualquiera de las combinaciones preferidas descritas en 69);
74) Una cualquiera de las combinaciones preferidas 70) a 73), en la que R⁷ es cloro; y
75) Una cualquiera de las combinaciones preferidas 70) a 73), en la que R⁷ es cloro y R^{8, 9} son cada uno hidrógeno.

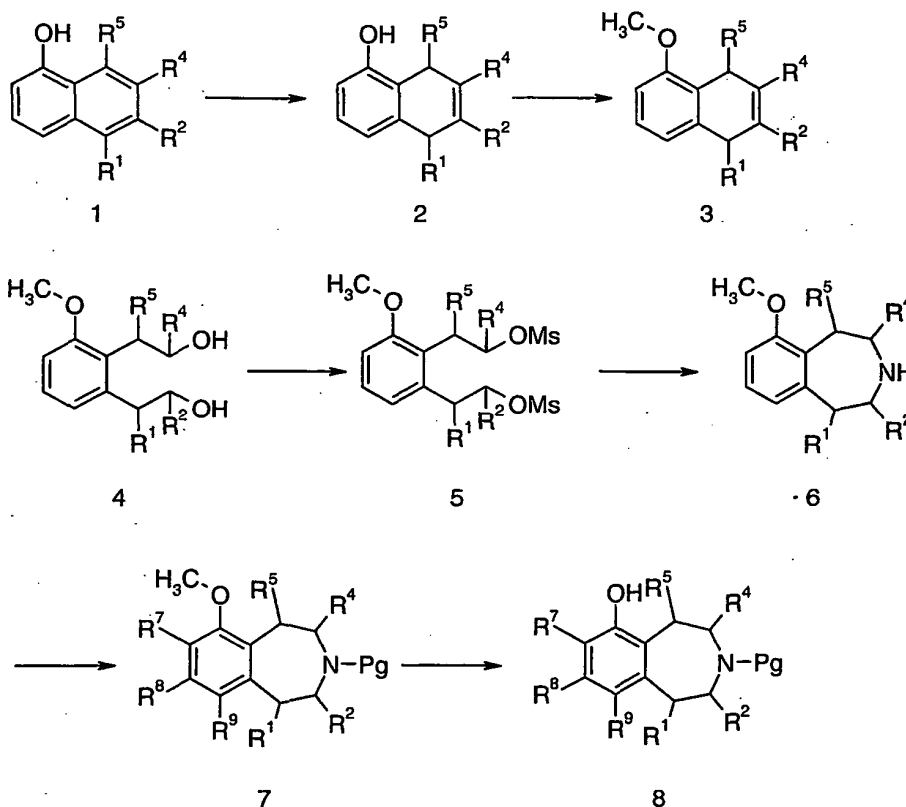
También, en general, cuando $R^{10, 12, 15 \text{ o } 16}$ es Ph^1 sustituido, se prefiere mono sustitución en la posición 3 o 4 del fenilo, siendo, en general, más preferida la sustitución en la posición 4.

Los compuestos de la invención pueden prepararse de acuerdo con los siguientes esquemas sintéticos por procedimientos bien conocidos y apreciados en la técnica, por procedimientos descritos en el presente documento y por analogía a dichos procedimientos. Las condiciones de reacción adecuadas para las etapas de estos esquemas son bien conocidas en la técnica y las sustituciones adecuadas de disolventes y correactivos entran dentro de la habilidad de la técnica. De forma análoga, se apreciará por los expertos en la materia que pueden aislarse y/o purificarse intermedios sintéticos por diversas técnicas bien conocidas según se necesite o se desee incluyendo, pero sin limitación, extracción, evaporación, precipitación, cromatografía, filtración, valoración, cristalización y similares. A menudo, será posible usar directamente diversos intermedios en etapas sintéticas posteriores con poca o ninguna purificación. Además, el técnico experto apreciará que, en algunas circunstancias, el orden en el que se introducen los restos no es crítico. El orden particular de las etapas necesarias para producir los compuestos de Fórmula I depende del compuesto en particular que se esté sintetizando, el compuesto de partida, y el inconveniente relativo de los restos sustituidos, como se apreciará por los expertos en la materia. Además, el técnico experto apreciará que los intermedios de Fórmula I o productos finales de Fórmula I pueden dar como resultado la formación de isómeros que pueden separarse por técnicas bien conocidas en la técnica. En una etapa adicional, una sal de adición de ácidos puede formarse usando un ácido farmacéuticamente aceptable. La formación de sales de adición de ácidos es bien conocida y apreciada en la técnica.

Pueden prepararse compuestos de Fórmula I como se ilustra en los siguientes esquemas. Todos los sustituyentes, a menos que se indique otra cosa, son como se han definido anteriormente, y todos los reactivos son bien conocidos y apreciados en la técnica. Pg es un grupo protector adecuado para una amina secundarias, tal como, pero sin limitación, 2,2,2-trifluoroacetilo o *tert*-butoxicarbonilo. La selección y uso de grupos protectores adecuados es bien conocida y apreciada en la técnica (véase, por ejemplo, Protecting Groups in Organic Synthesis, Theodora Greene (Wiley-Interscience)).

En general, los compuestos de acuerdo con la Fórmula I pueden sintetizarse derivatizando intermedios de 6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidrobenzazepina adecuadamente sustituidos y N-protegidos. Los Esquemas 1 y 2 ilustran dos procedimientos para obtener estos intermedios, aunque el técnico experto apreciará que también pueden estar disponibles procedimientos alternativos.

Esquema 1



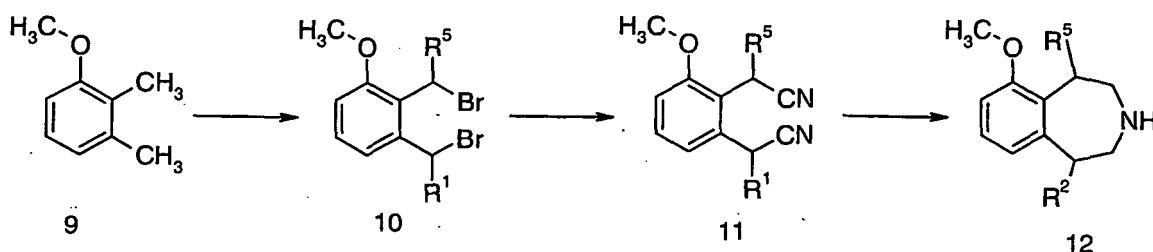
Se convirtió el 1-naftol **1** opcionalmente sustituido en el compuesto **2** de 5-hidroxi-1,4-dihidronaftaleno correspondiente mediante una reducción de Birch, usando amoníaco y metal de litio a baja temperatura. La metilación del grupo 6-hidroxi usando condiciones bien conocidas proporcionó el análogo de metoxi **3**. El tratamiento

con ozono a $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$, en un disolvente adecuado, seguido de la adición de un agente reductor, tal como borohidruro sódico, a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, redujo el ozonuro para el diol **4**. Después, el diol **4** se derivatizó para proporcionar dos grupos salientes, tales como metanosulfonatos, para dar el compuesto **5** o similar. La ciclación en la 6-metoxi-3-Pg-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[*d*]azepina **6** correspondiente pudo completarse calentando **5** en un recipiente de reacción cerrado, en un disolvente adecuado, que contenía hidróxido de amonio concentrado. La protección del nitrógeno del anillo con cualquiera de una diversidad de haluros de alquilo, cloruros de ácido, o anhídridos, tales como anhídrido trifluoroacético o *tert*-butoxicarbonilo dio el compuesto **7**. La retirada del éter metílico y la adición de tribromuro de boro 1 M en un disolvente adecuado como DCM a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ proporcionó el intermedio **8** deseado de 6-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[*d*]azepina N-protegida.

La funcionalización del anillo aromático para introducir los sustituyentes R^7 , R^8 y/o R^9 según se desee es bien conocida en la técnica y varía dependiendo de la sustitución deseada.

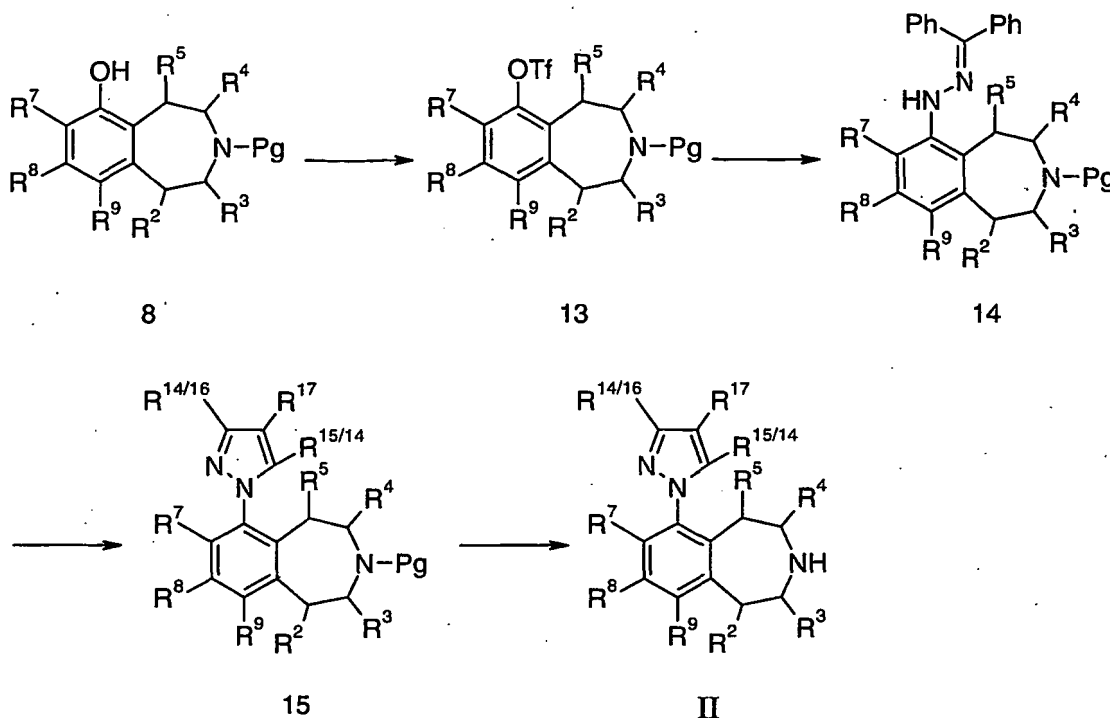
Como alternativa, el compuesto **12** puede prepararse a partir de 1,2-bis(cianometil)-3-metoxibenceno **9**, como se muestra en el Esquema 2, según se ha descrito previamente en la bibliografía (J. Med. Chem., 1984, 27, 918-921).

Esquema 2



Pueden prepararse compuestos en los que R^6 es pirazolilo opcionalmente sustituido, convirtiendo el grupo 6-hidroxi en el análogo de triflato, haciendo reaccionar el triflato con benzofenona hidrazona usando *tert*-butóxido sódico, BINAP y bis(dibencilidenoacetona)paladio (0) para dar el análogo de *N*-benzhidriliteno-hidrazina, y después haciendo reaccionar el intermedio con una diona adecuadamente sustituida en una reacción de ciclación, seguido de desprotección. (Esquema 3)

Esquema 3

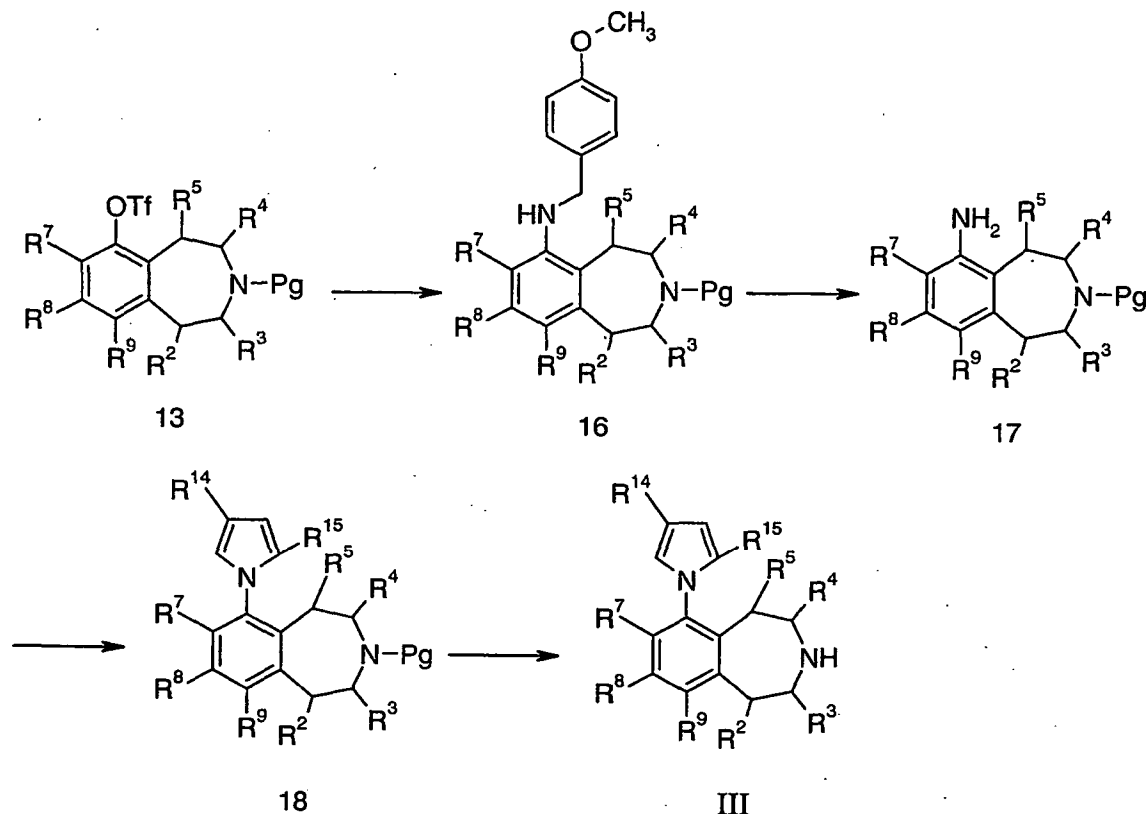


En general, el intermedio **8** de 6-hidroxi, se trató con anhídrido trifluorometanosulfónico, con trietilamina en DCM, usando procedimientos químicos conocidos habituales para dar el análogo de triflato **13**. El triflato se desplazó con benzofenona hidrazona usando *tert*-butóxido sódico, BINAP y bis(dibencilidenoacetona)paladio (0) para dar el análogo de *N*-benzhidriliteno-hidrazina **14**. La formación de anillo por reacción de **14** con una 2,4-pentanodiona sustituida o sin sustituir en un disolvente adecuado con HCl 10 N, dio el compuesto de pirazol correspondiente **15**.

La retirada del grupo protector proporciona compuesto de pirazol de Fórmula II.

Pueden prepararse compuestos en los que R^6 está opcionalmente sustituido, convirtiendo el grupo 6-hidroxi en una amina y después haciendo reaccionar con una butanona adecuadamente sustituida en una reacción de ciclación, seguido de desprotección. (Esquema 4)

5

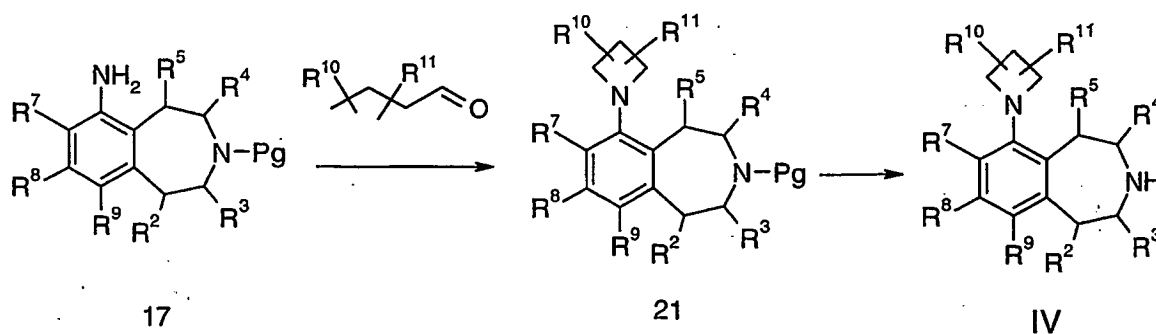
Esquema 4

En general, el triflato adecuado **13**, se convirtió en la amina correspondiente **17** por reacción con 4-metoxibencilamina usando tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio (0), BINAP y carbonato de cesio para dar una amina secundaria **16**, que después se hizo reaccionar con 3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona. Después, esta amina **17** se sometió a reflujo con una 3-(1,3-dioxan-2-il)propiofenona adecuadamente sustituida con ácido *p*-toluenosulfónico para ciclar el anillo pirrolilo en el compuesto **18**. El grupo protector se retiró para dar los compuestos de Fórmula III. Como alternativa, **17** puede hacerse reaccionar con 2,5-dimetoxitetrahydrofurano en ácido acético glacial a reflujo para dar el compuesto **18**.

10

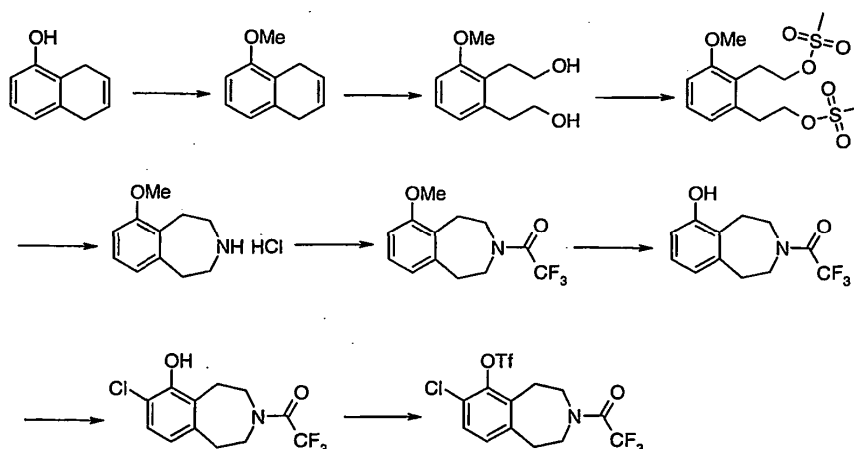
Pueden prepararse compuestos en los que R^6 es azetidino opcionalmente sustituido, convirtiendo el grupo 6-hidroxi en una amina como se ha descrito anteriormente, y después haciendo reaccionar una amina **17** con una butanona adecuadamente sustituida en una reacción de ciclación, seguido de desprotección. (Esquema 5)

15

Esquema 5

Preparación 1

7-Cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfoniloxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

5-Metoxi-1,4-dihidronaftaleno

- 5 Se añadió carbonato potásico en polvo (193,1 g, 1,397 mol) a una solución de 5,8-dihidro-naftalen-1-ol disponible en el mercado [68,08 g, potencia de 90% basada en RMN ¹H, 0,4657 mol, de Societa Italiana Medicinala Scandicci, s.r.l., Reggello (Firencia), Italia] en etanol (700 ml). Se enfrió la solución a 0 °C con agua enfriada con hielo y se añadió gota a gota sulfato de dimetilo (88,1 g, 66,1 ml, 0,699 mol), manteniendo la temperatura entre 5 °C y 10 °C. Se calentó la mezcla de reacción a 40 °C hasta que análisis TLC mostró la ausencia de material de partida (aproximadamente 2 h). Los sólidos se retiraron por filtración, por filtración al vacío, y se concentraron. Se diluyó el aceite de color pardo residual con éter dietílico (500 ml), se lavó con hidróxido de amonio acuoso al 10% (500 ml), agua (500 ml) y salmuera (500 ml), se secó (sulfato sódico) y se concentró para dar el producto en bruto, en forma de un aceite de color pardo (73 g). Se purificó el producto en bruto por destilación en lecho corto al vacío (pf 120-130 °C/7 x 10⁻⁴ MPa (5 Torr)) para dar el compuesto del título en forma de un aceite transparente (69,0 g, potencia corregida del 92,5%) (contenía algo de 1,2,3,4-tetrahidro-5-metoxinaftaleno como impureza).
 10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ 7,15 (t, 1H, J = 7,9), 6,72 (dd, 2H, J = 15,7, 7,9), 5,93-5,88 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,42-3,39 (m, 2H), 3,30-3,28 (m, 2H)

2,3-Bis-(2-hidroxietil)-1-metoxibenceno

- Se cargó un matraz de cuatro bocas y 5 l, equipado con un agitador mecánico en su parte superior, un condensador de reflujo, un termopar y un aparato de dispersión de gas, con 5-metoxi-1,4-dihidronaftaleno (264,54 g, potencia del 89,5% basada en RMN ¹H, 1,478 mol) en DCM (1,3 l) y etanol (1 l). Se añadió Sudán III (10 mg) para dar un color rojo pálido. Se enfrió la solución a -65 °C o menos, después pasar O₃ a través de la solución hasta que la solución se volvió de color amarillo claro y el análisis TLC mostró la ausencia del material de partida (aproximadamente 30 h). Se transfirió la solución mediante una cánula a una suspensión de borohidruro sódico (97,8 g, 2,59 mol) en etanol (500 ml) enfriado con hielo agua y se mantuvo la temperatura a, o por encima de, 0 °C, como por ejemplo, entre 0 °C y 10 °C, a lo largo de la transferencia para asegurar que el ozonuro se reducía completamente en el diol. Después de que se completara la transferencia, se calentó la solución a TA y se agitó durante aproximadamente 30 min. Se enfrió la suspensión a 0 °C con agua enfriada con hielo, después se añadió lentamente acetona (540 ml, 7,4 mol) para retirar el exceso de borohidruro sódico. Después de disolver todos los sólidos, se concentró y se redisolvió el sólido de color amarillo en DCM (1 l) y agua (1 l), se separaron las fases y etrajo la fase acuosa con DCM (750 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (1,5 l), se añadió tolueno (750 ml) y se concentró. Se disolvió el sólido en DCM (500 ml) con calentamiento, después se añadió tolueno (750 ml) y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (283,7 g, potencia corregida de 89%, p.f. 82-83 °C) (contenía 1,2,3,4-tetrahidro-5-metoxinaftaleno como impureza (8,6%)). Se purificó adicionalmente el producto secando al vacío durante una noche a 75 °C, 7 x 10⁻⁴ MPa (5 Torr), para retirar todo menos la cantidad traza de la impureza de 1,2,3,4-tetrahidro-5-metoxinaftaleno. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ 7,16 (dd, 1H, J = 8,2, 7,6), 6,83 (s, 1H, J = 7,0), 6,76 (s, 1H, J = 8,2), 3,85-3,77 (m, 7H), 3,01-2,91 (m, 4H), 2,35 (s, 2H); RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-d₆), δ 157,5, 138,9, 126,5, 125,2, 122,0, 108,4, 62,1, 60,5, 55,3, 36,1, 29,6; IR (KBr): 3006, 2960, 2886, 2829, 1583, 1461, 1440, 1264, 1091, 1041 cm⁻¹; EM (EN): m/z = 178 [M+H]; Anal. Calc. para C₁₁H₁₆O₃: C, 67,32; H, 8,22; N, 0. Encontrado: C, 67,26; H, 8,10; N, 0,21.

2,3-Bis-(2-metanosulfoniloetil)-1-metoxibenceno

A una suspensión de 2,3-bis-(2-hidroxietil)-1-metoxibenceno (50,6 g, 0,258 mol, 1 equiv.) y trietilamina (78,3 g, 0,774 mol, 3 equiv.) en DCM (500 ml) a 0 °C, se le añadió gota a gota una solución de cloruro de metanosulfonilo (65,0 g, 0,567 mol, 2,2 equiv.) en DCM (100 ml) durante 45 min. La adición fue exotérmica y el cloruro de metanosulfonilo se

añadió a una velocidad tal, para mantener la temperatura por debajo de 10 °C. Después de que se completara la reacción, se calentó la reacción a TA. Se lavó la solución con agua (2 x 500 ml) y después con salmuera (750 ml). Se secó (sulfato sódico) y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo oscuro (87,4 g, 96,2%), que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. Una muestra analítica se

5 obtuvo utilizando cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con éter dietílico al 100%.
 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,20 (t, 1H, J = 7,9), 6,82 (s, 1H, J = 7,2), 6,80 (s, 1H, J = 8,2), 4,41-4,34 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 3,16-3,09 (m, 4H), 2,91 (s, 3H), 2,87 (s, 3H); RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃) δ 158,07, 136,55, 128,26, 123,34, 122,39, 109,24, 69,88, 69,08, 55,55, 37,35, 37,14, 32,57, 26,47; RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-d₆) δ 157,58, 136,79, 127,81, 122,91, 122,00, 109,33, 70,19, 68,88, 55,55, 36,49, 36,47, 31,56, 25,72; IR (KBr): 1586,8, 1469,4, 1358,51, 1267,3, 1173,9, 1105,4, 972,4, 954,6, 914,3 cm⁻¹; EM (EN): *m/z* = 257 [M+H]; Anal. Calc. para C₁₃H₂₀O₇S₂: C, 44,31; H, 5,72; N, 0. Encontrado: C, 44,22, H, 5,68, N, 0,13.

6-Metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

Se disolvió 2,3-bis-(2-metanosulfoniloxietil)-1-metoxibenceno (474,4 g, 1,346 mol) en acetonitrilo (7 l) y se dividió la mezcla en dos lotes iguales. En dos operaciones separadas, se añadió hidróxido de amonio concentrado (3,5 l) y se cargó la solución en un recipiente a presión (aparato PARR). Se calentó la solución en un reactor cerrado a 100 °C durante 20 min (la presión interna alcanzó aproximadamente 0,69 MPa (100 psi)) y se mantuvo a 100 °C hasta que se completó la reacción (aproximadamente 1 h, supervisado por HPLC). Se enfrió la mezcla de reacción a TA. Se combinaron los dos lotes y se concentraron. Se disolvió el residuo en MTBE (3,5 l) y agua (3,5 l). Se ajustó el pH a 6,5 usando NaOH 2 N o HCl 1 N según fue adecuado (típicamente el pH es aproximadamente pH = 5,1 y el ajuste requiere aproximadamente 50 ml de NaOH 2 N). Se descartó la fase orgánica, se ajustó la fase acuosa a pH = 13 usando NaOH al 50% (~150 ml). Se extrajo con MTBE (2 x 3,5 l), se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (3,5 l), se secaron (sulfato sódico) y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un aceite en bruto de color amarillo que se solidificó después de un periodo de reposo (179,3 g). Se usó el material para la siguiente etapa sin purificación adicional. Se preparó una muestra analítica con purificación mediante dos destilaciones de Kugelrohr para dar un aceite transparente que se solidificó después de un periodo de reposo.

25 RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-d₆) δ 156,1, 144,4, 130,3, 126,2, 121,5, 108,9, 55,5, 48,2, 47,9, 39,9, 29,1; p.f. 44,3-45,0 °C; EM (EN): *m/z* = 163 [M+H]; Anal. Calc. para C₁₁H₁₅NO: C, 74,54; H, 8,53; N, 7,90. Encontrado: C, 74,28, H, 8,62, N, 7,86.

Clorhidrato de 6-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

30 Se disolvió 6-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en bruto (35,1 g, 0,198 mol) en etanol (250 ml). Se calentó la solución a reflujo y se añadió HCl 2 N en etanol (108,9 ml, 0,218 mol, 1,1 equiv.). Se añadió lentamente (700 ml) durante 10 min, después, se retiró la capa calefactora, se enfrió la solución a TA y finalmente, se continuó la refrigeración con una mezcla de hielo y agua. Se recogió el sólido resultante por filtración al vacío y se lavó con 1:2 de etanol:heptano frío (3 x 100 ml), se secó durante 15 min mientras se aplicaba succión al vacío, después se secó adicionalmente el producto en un horno de vacío a 60 °C durante 1 h para dar el compuesto del título en forma de un sólido granular de color blanco (35,53 g, 63%).

35 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,82 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H, J = 7,6, 7,9), 6,88 (d, 1H, J = 8,2), 6,78 (d, 1H, J = 7,3), 3,75 (s, 3H), 3,20-3,00 (m, 8H); RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-d₆) δ 156,2, 141,3, 127,4, 127,2, 121,6, 109,7, 55,7, 44,9, 44,7, 31,6, 21,7; EM (EN): *m/z* = 178 [M+H]; p.f. 246,6-246,9 °C; Anal. Calc. para C₁₁H₁₅ClNO: C, 62,12; H, 7,11; N, 6,59. Encontrado: C, 61,95, H, 7,64, N, 6,58.

6-Metoxi-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

A una suspensión de clorhidrato de 6-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (35,3 g, 0,165 mol, 1 equiv.) y trietilamina (69,1 ml, 0,496 mol, 3 equiv.) en DCM (300 ml) enfriada a 0 °C con agua enfriada con hielo, se le añadió gota a gota una solución de anhídrido trifluoroacético (25,7 ml, 0,182 mol, 1,1 equiv.) en DCM (40 ml) durante 45 min, pero a una velocidad tal, que se mantuvo la temperatura por debajo de 10 °C. Después de que se complete la adición, se calentó la mezcla de reacción a TA y se agitó hasta que se completó la reacción según TLC (aproximadamente 2 h). Se lavó la solución con agua (2 x 350 ml) y después salmuera (350 ml), se secó (sulfato sódico) se filtró y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo que se solidificó después de un periodo de reposo (44,9 g, 96%). Se usó el material sin purificación adicional en la siguiente etapa. Se preparó una muestra analítica utilizando cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 40:60 de éter dietílico:hexanos.

50 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,16-7,11 (m, 1H), 6,81-6,74 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,79-3,64 (m, 4H), 3,11-3,07 (m, 2H), 2,99-2,95 (m, 2H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,13 (dd, 1H, J = 1,5, 7,0), 7,08 (d, 1H, J = 1,5), 6,88-6,74 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,67-3,61 (m, 4H), 3,04-2,92 (m, 4H); RMN ¹³C (300 MHz, DMSO-d₆) δ 156,43, 156,38, 155,06, 155,00, 154,60, 154,54, 154,14, 154,08, 141,31, 141,04, 127,44, 127,18, 127,05, 127,01, 122,27, 121,94, 121,90, 118,46, 114,64, 110,80, 109,52, 109,41, 55,63, 55,61, 47,11, 47,07, 46,67, 46,63, 45,61, 45,16, 35,90, 34,65, 26,18, 24,91; p.f. 74-76 °C; Anal. Calc. para C₁₃H₁₄F₃NO₂: C, 57,14; H, 5,16; N, 5,13. Encontrado: C, 57,17, H, 5,27, N, 5,08.

6-Hidroxi-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

A una solución 1 M de BBr_3 (1,1 l, 1,6 equiv.), enfriada a 0 °C con un baño de agua enfriada con hielo, se le añadió 6-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (187 g, 0,684 mol) en DCM (200 ml) durante 1 h, mientras se mantiene la temperatura entre 0 °C y 10 °C. Se calentó la mezcla de reacción a TA y se agitó hasta que la HPLC indicó la finalización de la reacción (aproximadamente 2 h.). Se enfrió la solución a 0 °C y se transfirió mediante una cánula a una solución de agua enfriada con hielo (1,2 l), precipitando así el producto en forma de un sólido de color blanco. Se añadió EtOAc (2 l) para disolver la mayoría del precipitado, se separaron las fases y se concentraron la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa tres veces con EtOAc (2 x 2 l, 1 x 1 l). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (2 l) y después salmuera (2 l), se secaron (sulfato sódico) y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (166,3 g, 94%). Se usó el producto para la siguiente etapa sin purificación adicional. Se preparó una muestra analítica utilizando cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 40:60 de éter dietílico:hexanos.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,39 (s, 1H), 6,94-6,88 (m, 1H), 6,72-6,68 (m, 1H), 6,61-6,57 (m, 1H), 3,67-3,32 (m, 4H), 2,99-2,86 (m, 4H); RMN ^{13}C (300 MHz, DMSO-d_6) δ 154,50, 141,47, 141,18, 126,77, 126,64, 125,77, 125,33, 120,38, 120,32, 118,49, 114,67, 113,64, 113,47, 47,31, 47,27, 47,00, 46,96, 45,83, 45,49, 36,17, 34,93, 26,46, 25,18, 20,66, 14,00; EM (EN): m/z = 260 [M+H]; p.f. 183,0-185,2 °C; Anal. Calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_2$: C, 55,60; H, 4,67; N, 5,40. Encontrado: C, 55,51, H, 4,71, N, 5,29.

7-Cloro-6-hidroxi-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

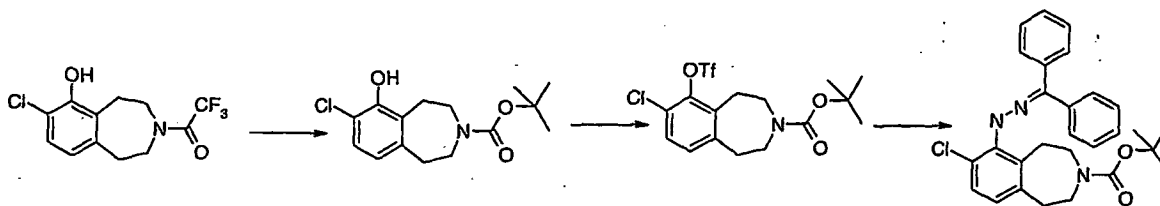
Se calentó una mezcla de 6-hidroxi-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (120 g, 0,4629 mol) y tolueno (14,4 l) a 70 °C durante 45 min hasta que la mayoría del material de partida se disolvió. Se añadió diisobutilamina (1,197 g, 1,62 ml, 9,26 mmol), seguido de la adición de cloruro de sulfúrico (62,48 g, 37,19 ml, 0,463 mol) en tolueno (360 ml) durante 20 min. Se agitó la mezcla de reacción durante 50 min y después añadir más cantidad de cloruro de sulfúrico (4,536 g, 2,70 ml, 0,0336 mol) calentar y agitó la mezcla de reacción durante 15 min a 70 °C. Se enfrió la mezcla de reacción a 24 °C durante 30 min y después se añadió HCl 1 N (2,00 l). La fase orgánica se separó y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2,00 l) y salmuera (2,00 l), se secó (sulfato sódico) y se concentró usando un evaporador rotatorio a 70 °C hasta que quedaron aproximadamente 672,5 g, usando el vacío eficaz mínimo para mantener una fase de vapor suficiente para prevenir que se seque por encima de la línea de disolvente y la autosiembra, previniendo así la cristalización en estas condiciones. Se usó tolueno calentado a 70 °C, se transfirió la solución de color amarillo claro a un matraz de 3 bocas precalentado (70 °C), equipado con un agitador mecánico. Se disminuyó la temperatura a 58 °C durante 1 h. Si es posible, se sembró la solución con cristales de 7-cloro-6-hidroxi-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina de una síntesis anterior para potenciar la cristalización. Después de 30 min, se redujo la temperatura adicionalmente a 55 °C y se observó el inicio del proceso de cristalización. Se mantuvo la temperatura a 55 °C durante 2 h, seguido de 4 h a 45 °C, después se apagó la fuente de calor, permitiendo que la mezcla alcanzara lentamente 24 °C (TA). Después de agitar durante 8 h con la fuente de calor apagada, se enfrió la mezcla a 0 °C durante 2 h, seguido de 2 h a -10 °C. Se recogieron los cristales granulares de color blanco resultantes por filtración al vacío a -10 °C. Se enjuagaron los cristales dos veces con tolueno frío (-10 °C) y se secaron al vacío a 50 °C, 7×10^{-4} MPa (5 Torr), durante 12 h, para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (120,7 g, pureza del 99,5%, 88,8%).

EM (EN): m/z = 294 [M+H]; p.f. 133-134 °C; Anal. Calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{NO}_2$: C, 49,08; H, 3,78; N, 4,77; Cl, 12,07. Encontrado: C, 49,01; H, 3,63; N, 4,72; Cl, 12,32.

7-Cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfoniloxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

Se enfrió una solución de 7-cloro-6-hidroxi-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (60 g, 0,204 mol), trietilamina (62,6 ml, 0,448 mol, 2,2 equiv.) y DCM (590 ml) en un baño de hielo y se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (43,5 ml, 0,258 mol, 1,26 equiv.) durante 70 min. Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla de reacción durante 2 h. Se lavó la mezcla de reacción secuencialmente con agua (500 ml), HCl 1 N (500 ml), agua (500 ml) y salmuera (500 ml). Se secó (sulfato sódico) y se concentró para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color pardo (90 g). Se disolvió el sólido en tolueno caliente (200 ml). Se purificó adicionalmente con cromatografía sobre gel de sílice como lecho de filtración (500 g), eluyendo secuencialmente con hexanos (1 l), 9:1 de hexanos:EtOAc (1 l), 4:1 de hexanos:EtOAc (1 l) y 7:3 de hexanos:EtOAc (9 l). Se combinaron los eluyentes y se concentraron para obtener el producto en forma de un sólido de color castaño-amarillo (86,3 g). Se disolvió en EtOAc caliente (86 ml) y después se añadió hexanos (700 ml). Cuando estuvieron disponibles, se sembró la solución con cristales de 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfoniloxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina de una síntesis anterior para potenciar la cristalización. Se dejó reposar la mezcla a TA durante 30 min. Se enfrió la mezcla a aproximadamente -10 °C durante 2 h, se filtró, se enjuagaron los cristales con hexanos:EtOAc frío (-10 °C) y secó al aire, al vacío, para obtener el compuesto del título en forma de un primer cultivo de cristales (73,54 g). Se concentró el licor madre para obtener un sólido (12,7 g). Se recrystalizó el sólido en una mezcla de EtOAc/hexanos (15 ml: 121 ml) para obtener más cantidad del compuesto del título (7,65 g, rendimiento total: 81,19 g, 93%).

Preparación 2

3-*tert*-Butoxicarbonil-7-cloro-6-(*M'*-benzhidrilitiden-hidrazino)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[*d*]azepina3-*tert*-Butoxicarbonil-7-cloro-6-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[*d*]azepina

- 5 Se disolvió 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetyl)-6-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[*d*]azepina (2,0 g, 6,80 mmol) en metanol (100 ml). Se añadió lentamente carbonato potásico (14,08 g, 102 mmol) en agua (50 ml). Se agitó la reacción a TA durante 2 h, se añadió anhídrido de *tert*-butoxicarbonilo (1,59 g, 7,48 mmol) en DCM (70 ml) y se agitó vigorosamente durante 17 h. Se concentró la fase orgánica, se lavó la fase acuosa con DCM (3 x 50 ml), se combinaron las fases orgánicas, se secaron (MgSO₄) y concentraron para dar el compuesto del título (2,12 g, 100%).
 10 EM (EN): $m/z = 320$ [M+Na].

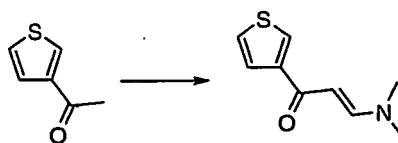
3-*tert*-Butoxicarbonil-7-cloro-6-trifluorometanosulfoniloxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[*d*]azepina

- Se añadió lentamente una solución de 3-*tert*-butoxicarbonil-7-cloro-6-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[*d*]azepina (328 mg, 1,1 mmol) en DCM seco (20 ml) a 0 °C, en una atmósfera de nitrógeno, piridina (2 ml), seguido de anhídrido trifluoroacético (0,37 ml, 2,2 mmol). Se agitó la reacción a TA durante 2 h, se detuvo con HCl 2 N (10 ml).
 15 Se lavó la fase orgánica con bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml), se secó (MgSO₄) y concentró para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (368 mg, 78%).

3-*tert*-Butoxicarbonil-7-cloro-6-(*N*-benzhidrilitiden-hidrazino)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[*d*]azepina

- Se disolvió 3-*tert*-butoxicarbonil-7-cloro-6-trifluorometanosulfoniloxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[*d*]azepina (4,39 g, 10,2 mmol) en tolueno seco, desgasificado (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno, después se añadió benzofenona hidrazona (2,00 g, 10,2 mmol), *tert*-butoxido sódico (1,37 g, 14,3 mmol), BINAP (635 mg, 1,02 mmol) y bis(dibencilidenoacetona)paladio (0) (280 mg, 0,306 mmol). Se agitó a 100 °C durante 8 h, se enfrió a TA, se concentró y purificó (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 95:5 de 2-metilpentano:EtOAc) para dar el compuesto del título (4,2 g, 87%).
 20 EM (EN): $m/z = 476$ [M+H].

25 Preparación 3

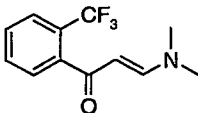
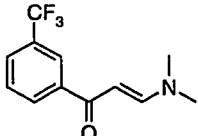
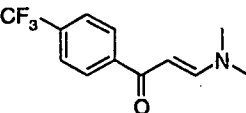
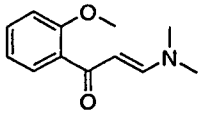
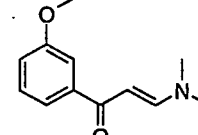
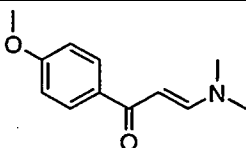
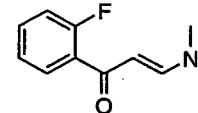
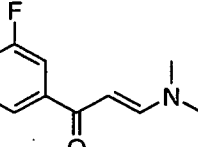
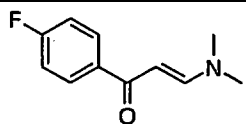
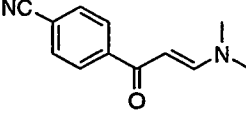
(2*E*)-3-(Dimetilamino)-1-tien-3-ilprop-2-en-1-ona

- Se agitó 1-tien-3-iletanona (1,26 g, 10 mmol) con *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (2,66 ml, 20 mmol) a reflujo durante 4 h. Se enfrió a TA, se concentró y se secó en un horno de vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (1,27 g, 70%). EM (EN): $m/z = 183$ [M+H].
 30

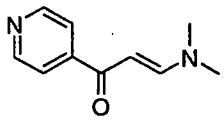
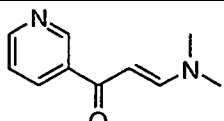
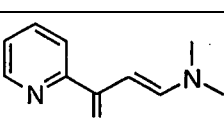
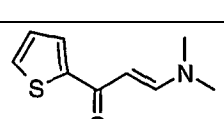
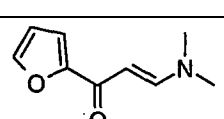
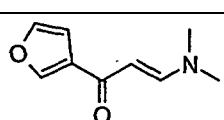
Los compuestos de las Preparaciones 4-20 pudieron prepararse esencialmente como se ha descrito en la Preparación 3 usando la etanona adecuada.

Prep.	Estructura del Compuesto	Nombre del Compuesto	EM (EN) [M+H]
4		(2 <i>E</i>)-3-(Dimetilamino)-1-fenilprop-2-en-1-ona	176

(Continuación)

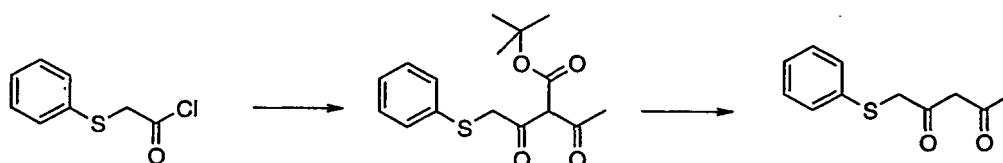
Prep.	Estructura del Compuesto	Nombre del Compuesto	EM (EN) [M+H]
5		(2E)-3-(Dimetilamino)-1-[2-(trifluorometil)fenil]prop-2-en-1-ona	244
6		(2E)-3-(Dimetilamino)-1-[3-(trifluorometil)fenil]prop-2-en-1-ona	244
7		(2E)-3-(Dimetilamino)-1-[4-(trifluorometil)fenil]prop-2-en-1-ona	244
8		(2E)-3-(Dimetilamino)-1-[2-(metoxi)fenil]prop-2-en-1-ona	206
9		(2E)-3-(Dimetilamino)-1-[3-(metoxi)fenil]prop-2-en-1-ona	206
10		(2E)-3-(Dimetilamino)-1-[4-(metoxi)fenil]prop-2-en-1-ona	206
11		(2E)-3-(Dimetilamino)-1-[2-fluorofenil]prop-2-en-1-ona	194
12		(2E)-3-(Dimetilamino)-1-[3-fluorofenil]prop-2-en-1-ona	194
13		(2E)-3-(Dimetilamino)-1-[4-fluorofenil]prop-2-en-1-ona	194
14		(2E)-3-(Dimetilamino)-1-[4-cianofenil]prop-2-en-1-ona	201

(Continuación)

Prep.	Estructura del Compuesto	Nombre del Compuesto	EM (EN) [M+H]
15		(2E)-3-(Dimetilamino)-1-(4-piridil)prop-2-en-1-ona	177
16		(2E)-3-(Dimetilamino)-1-(3-piridil)prop-2-en-1-ona	177
17		(2E)-3-(Dimetilamino)-1-(2-piridil)prop-2-en-1-ona	177
18		(2E)-3-(Dimetilamino)-1-tien-2-ilprop-2-en-1-ona	182
19		(2E)-3-(Dimetilamino)-1-furan-2-ilprop-2-en-1-ona	166
20		(2E)-3-(Dimetilamino)-1-furan-3-ilprop-2-en-1-ona	166

Preparación 21

1-(Feniltio)pentano-2,4-diona



5 2-Acetil-3-oxo-4-(feniltio)butanoato de 1,1-dimetiletilo Se añadió gota a gota acetoacetato de *terc*-butilo (1,30 ml, 8,0 mmol) a una solución de *terc*-butóxido sódico (770 mg, 8,0 mmol) en éter dietílico (15 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se agitó el precipitado de color blanco a TA durante 20 h y enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota cloruro de (feniltio)acetilo (1,2 ml, 8,0 mmol) y se observó como la suspensión se volvía de color amarillo, después se volvió una solución transparente y finalmente formó un precipitado de color blanco cuando se añadió todo el reactivo. Se agitó la reacción durante 24 h a TA. Se inactivó con HCl 2 N (15 ml), se lavó la fase acuosa con EtOAc (15 ml). Se

10 secó (MgSO₄), se concentró y purificó (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 100:0 a 90:10 de 2-metilpentano:EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (1,11 g, 48%). EM (EN): *m/z* = 307 [M-H].

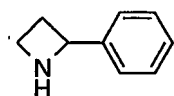
15 1-(Feniltio)pentano-2,4-diona Se agitó 2-acetil-3-oxo-4-(feniltio)butanoato de 1,1-dimetiletilo (1,11 g, 3,60 mmol) en TFA (3 ml) durante 20 h a TA. Se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo usando éter dietílico (10 ml). Se lavó la fase orgánica con agua (3 x 10 ml), se secó (MgSO₄), se concentró y se purificó (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 100:0 a 80: 20 de 2-metilpentano:EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (513 mg, 69%).

Los compuestos en las Preparaciones 22-28 pudieron prepararse esencialmente como se ha descrito en la Preparación 21 usando el cloruro de acetilo adecuado.

Prep.	Estructura del Compuesto	Nombre del Compuesto	CG-EM [M+]
22		1-Fenilpentano-2,4-diona	176
23		1-(3-Metoxifenil)pentano-2,4-diona	
24		1-(4-Fluorofenil)pentano-2,4-diona	194
25		1-(3-Fluorofenil)pentano-2,4-diona	194
26		1-(2-Fluorofenil)pentano-2,4-diona	194
27		5-Metilhexano-2,4-diona	
28		6-Fenilhexano-2,4-diona	

Preparación 29

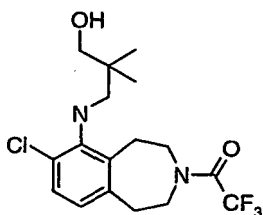
2-Fenilazetidina



- 5 Se añadió hidruro de litio y aluminio (685 mg, 18,1 mmol) a éter anhidro (20 ml), seguido de 4-fenil-2-azetidiona (760 mg, 5,2 mmol). Se calentó la mezcla a reflujo durante 4 h, se enfrió a TA. Se añadió una solución acuosa al 20% de cloruro de amonio para detener la reacción, se filtró a través de Celite®, se concentró y se purificó (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 10:90 de amoniaco 2 M en metanol:DCM) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (380 mg, 55%).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42-7,22 (m, 5H), 4,97 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 3,82-3,76 (m, 1H), 3,44-3,39 (m, 1H), 2,60-2,38 (m, 3H).

Preparación 30

7-Cloro-6-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propilamino)-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina



5 2,2-Dimetil-3-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-propilamina Se disolvió 3-amino-2,2-dimetil-1-propanol (2,063 g, 20 mmol) en DCM (100 ml), se añadieron 3,4-dihidro-2H-pirano (4,04 g, 48 mmol) y monohidrato del ácido *p*-toluensulfónico (4,185 g, 22 mmol). Se agitó la reacción a TA durante una noche. Se basificó con una solución 1 N de NaOH, se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa tres veces con DCM. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato sódico) se concentraron y se purificaron (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5:95 de amoniaco 2 M en metanol:DCM) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,574 g, 42%). EM (EN): $m/z = 188,1$ [M+H].

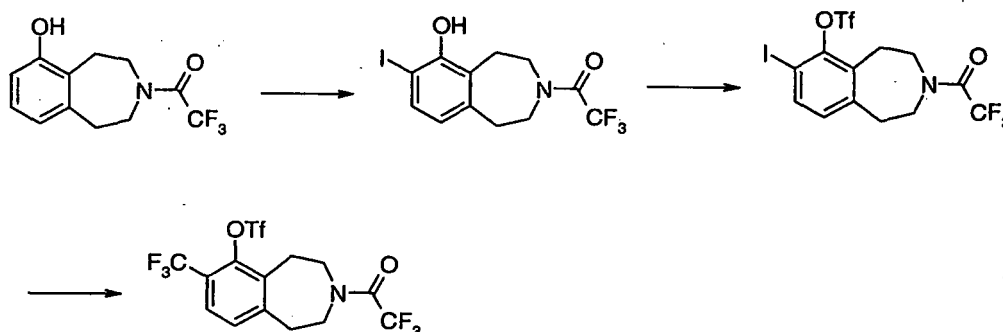
10 7-Cloro-6-[2,2-dimetil-3-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-propilamino]-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina Se mezcló 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfoniloxi-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina (1,277 g, 3,0 mmol), 2,2-dimetil-3-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-propilamina (843 mg, 4,5 mmol), acetato de paladio (135 mg, 0,6 mmol), BINAP (1,308 g, 2,1 mmol), bis(dibencilidenoacetona)paladio (0) (275 mg, 0,3 mmol) y carbonato de cesio (1,955 g, 6,0 mmol) en tolueno anhidro (75 ml), se desgasificó, se calentó a 90 °C durante 16 h. Se retiró el sólido por filtración a través de Celite®, se concentró y se purificó (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 1:7 de EtOAc:hexanos) para dar el compuesto del título (1,190 g, 86%).
15 EM (EN): $m/z = 463,2$ [M+H].

7-Cloro-6-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propilamino)-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina

20 Se añadió monohidrato del ácido *p*-toluensulfónico (538 mg, 2,83 mmol) a una solución de 7-cloro-6-[2,2-dimetil-3-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-propilamino]-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina (1,190 g, 2,57 mmol) en metanol (80 ml). Se agitó la reacción a TA durante 16 h, se concentró, se redisolvió en EtOAc, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó (sulfato sódico), se concentró y se purificó (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 1:4 de EtOAc:hexanos) para dar el compuesto del título (750 mg, 79%).
EM (EN): $m/z = 379,2$ [M+H].

Preparación 31

25 3-(2,2,2-Trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfoniloxi-7-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina



6-Hidroxi-7-yodo-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina

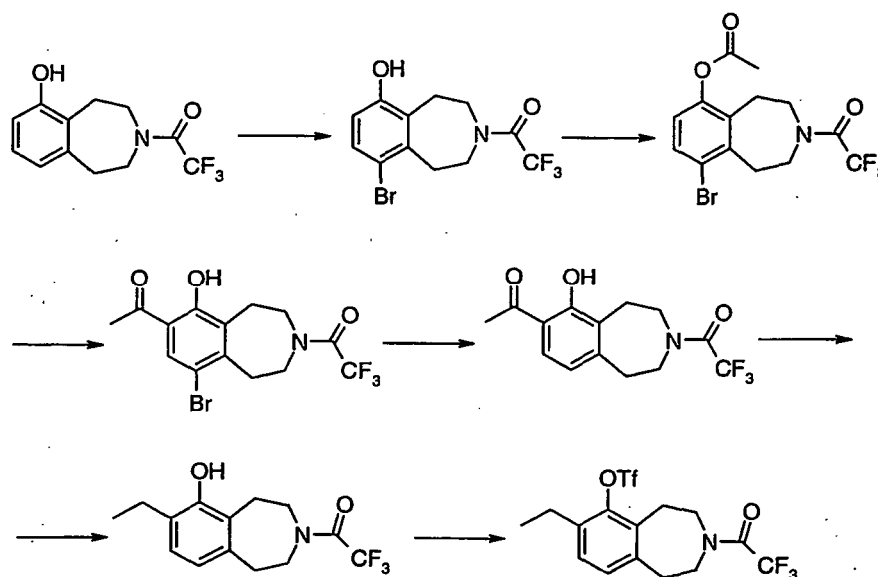
30 Se añadió 6-hidroxi-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina (1,037 g, 4,0 mmol) y diisopropilamina (60,7 mg, 0,6 mmol) a DCM anhidro (350 ml) y se agitó a 10-20 °C. Se añadió lentamente una solución de N-yodosuccinimida (1,035 g, 4,6 mmol) en DCM (100 ml) durante un periodo de 3 h. Se agitó la mezcla de reacción durante una noche y se calentó gradualmente a TA. Se detuvo la reacción con bicarbonato sódico acuoso saturado, se separó la fase orgánica, se lavó la fase orgánica con HCl 0,1 N y salmuera, se secó (sulfato sódico) se concentró y se purificó (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5:95 a 10:90 de EtOAc:hexanos) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,0 g, 65%).
35 EM (EN): $m/z = 386$ [M+H].

7-Yodo-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfoniloxi-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina

40 Se añadió trietilamina (496 mg, 4,90 mmol) a una solución de 6-hidroxi-7-yodo-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina (945 mg, 2,45 mmol) en DCM (30 ml) a 0 °C. Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (1,244 g, 4,41 mmol) y se agitó a 0 °C durante 1 h. Se calentó a TA durante una noche. Se diluyó la mezcla con DCM, se lavó con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera. Se secó (sulfato sódico), se concentró y se purificó (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 1:6 de EtOAc:hexanos) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,246 g, 98%).
EM (EN): $m/z = 518$ [M+H].

3-(2,2,2-Trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfoniloxi-7-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

Se añadió yoduro de cobre (I) (367 mg, 1,93 mmol), 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (1,852 g, 9,64 mmol) y HMPA (1,728 g, 9,64 mmol) a una solución de 7-yodo-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfoniloxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (1,246 g, 2,41 mmol) en DMF (8 ml) y se calentó la mezcla a 70 °C durante 1,5 h. Se añadió la misma cantidad de yoduro de cobre (I), 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo y HMPA y se agitó durante 4 h más. Se enfrió la mezcla a TA, se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se separó la fase orgánica y extrajo la fase acuosa tres veces con EtOAc. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secaron (sulfato sódico), se concentraron y se purificaron (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5:95 a 10:90 de EtOAc:hexanos) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (321 mg, 29%) y se recuperó el material de partida (741 mg, 59%). EM (EN): $m/z = 460$ [M+H].

Preparación 327-Etil-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfoniloxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina15 9-Bromo-6-hidroxi-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

Se añadió gota a gota bromo (10,8 ml, 0,21 mol) en acetonitrilo (260 ml) a una suspensión de 6-hidroxi-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (51,8 g, 0,2 mol) en acetonitrilo (400 ml) a 0 °C, enfriando con hielo-agua para mantener la temperatura entre 2-5 °C. Se calentó la reacción a TA y agitó durante 30 min. Se vertió la mezcla en agua enfriada con hielo (2 l) para obtener un precipitado de color blanco. Se recogió el sólido por filtración al vacío, se lavó con agua y se secó al vacío a 105 °C. Se recristalizó el material en bruto en tolueno/heptano y se enfrió la mezcla en un baño de hielo. Se recogió el sólido por filtración al vacío, se lavó con heptano y se secó al vacío a 105 °C para obtener el intermedio deseado en forma de un sólido de color blanco (54,63 g, 81%). EM (EN): $m/z = 338$ [M+H].

25 6-Acetoxi-9-bromo-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

En una atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 9-bromo-6-hidroxi-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (6 g, 17,8 mmol), piridina anhidra (0,06 ml, 0,72 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (222 mg, 1,8 mmol) y anhídrido acético (30 ml). Se calentó la mezcla a reflujo durante 8 h y se agitó a TA durante 8 h más. Se concentró, se diluyó el residuo en EtOAc, se lavó con HCl 1 N, y después con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se secó (sulfato sódico) y se concentró para dar el compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (EN): $m/z = 380$ [M+H].

7-Acetil-9-bromo-6-hidroxi-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

En una atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 6-acetoxi-9-bromo-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (2,8 g, 7,4 mmol) y nitrobenzoceno (5 ml). Se añadió cloruro aluminio anhidro (980 mg, 7,4 mmol). Se calentó a 180 °C durante 2 h. Se enfrió la mezcla a TA. Se añadió gota a gota HCl concentrado (10 ml). Se agitó la mezcla durante 30 min. Se añadió HCl 1 N, después se extrajo con EtOAc. Se secó (sulfato sódico), se concentró y

se purificó (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 0:100 a 10:80 de EtOAc:hexanos) para dar el compuesto del título (833 mg, 30%).

EM (EN): $m/z = 378$ [M-H].

7-Acetil-6-hidroxi-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

- 5 Se mezclaron 7-acetil-9-bromo-6-hidroxi-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (833 mg, 2,2 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (150 mg, 0,13 mmol) y formiato sódico (224 mg, 3,3 mmol) en DMF anhidra (15 ml). Se desgasificó dos veces, después se enjuagó con argón. Se mantuvo el matraz en una atmósfera de argón y se calentó la reacción a 95 °C durante 16 h. Se diluyó con EtOAc, después se lavó con HCl 1 N. Se separó la fase orgánica, se secó (sulfato sódico), se concentró y se purificó (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 1:100 a 20:80 de EtOAc:hexanos) para dar el compuesto del título (448 mg, 68%). EM (EN): $m/z = 302$ [M+H].

7-Etil-6-hidroxi-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

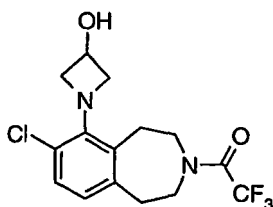
- 15 En una atmósfera de nitrógeno, se disolvió 7-acetil-6-hidroxi-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (1,0 g, 3,32 mmol) en THF anhidro (100 ml). Se enfrió la solución a 0 °C, se añadió dietileterato trifluoruro de boro (3,4 ml, 26,6 mmol) y cianoborohidruro sódico (836 mg, 13,3 mmol). Se retiró el baño de hielo y se agitó durante 5 h a TA. Se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 0,1 N. Se separó la fase orgánica, se secó (sulfato sódico) y se concentró. EM (EN): $m/z = 302$ [M-H]. Se mezcló el residuo con ácido trifluoroacético (40 ml) y DCM anhidro (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se enfrió a 0 °C en un baño de hielo y se añadió trietilsilano (3,5 ml, 21,9 mmol). Después de 15 min, se retiró el baño de hielo y se agitó a TA durante 16 h. Se concentró y se purificó (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 10:90 de EtOAc:hexanos) para dar el compuesto del título (698 mg, 73%). EM (EN): $m/z = 286$ [M-H].

7-Etil-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfoniloxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

- 25 En una atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 7-etil-6-hidroxi-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (698 mg, 2,4 mmol), trietilamina (0,67 ml, 4,8 mmol) y DCM anhidro (25 ml). Se enfrió la mezcla en un baño de hielo, se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (0,81 ml, 4,8 mmol) y se agitó a TA durante 3 h. Se inactivó con agua y se extrajo tres veces con DCM. Se lavaron los extractos orgánicos con HCl 0,1 N y salmuera. Se secaron (sulfato sódico) y se concentraron para dar el compuesto del título (1,0 g, 100%). EM (EN): $m/z = 420$ [M+H].

Preparación 33

7-Cloro-6-(3-hidroxiazetidín-1-il)-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina



30

1-Benzhidril-3-(*tert*-butil-dimetilsilaniloxi)-azetidina

- 35 En una atmósfera de nitrógeno, se disolvieron 1-benzhidrilazetan-3-ol (5 g, 20,9 mmol), imidazol (3,5 g, 52,25 mmol) en DMF anhidra (25 ml). Se enfrió la solución en un baño de hielo, se añadió lentamente cloruro de *tert*-butildimetilsililo (solución al 50% en peso en tolueno, 6,3 g, 41,8 mmol). Se agitó a TA durante 22 h. Se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se separó la fase orgánica, se secó (sulfato sódico), se concentró y se purificó (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 10:90 de EtOAc:hexanos) para dar el compuesto del título (3,89 g, 53%). EM (EN): $m/z = 354,2$ [M+H].

3-(*tert*-Butil-dimetilsilaniloxi)-azetidina

- 40 Se añadió hidróxido de paladio al 20% carbono activado (0,946 g) y etanol (20 ml) en un recipiente de presión Parr. Se purgó el recipiente de reacción con nitrógeno, se presurizó la mezcla de reacción con hidrógeno (400 kPa), se cerró herméticamente el recipiente y se agitó la mezcla a TA durante 15 min. Se descargó el hidrógeno del recipiente de reacción y se purgó el recipiente de reacción con nitrógeno. Se añadió 1-benzhidril-3-(*tert*-butil-dimetilsilaniloxi)-azetidina (3,89 g, 0,0110 mol) y etanol (80 ml) al recipiente de presión. Se purgó el recipiente de reacción con nitrógeno, se presurizó la mezcla de reacción con hidrógeno (400 kPa), se cerró herméticamente el recipiente y se agitó la reacción a TA durante 6 h. Se detuvo la agitación, se descargó el exceso de nitrógeno del recipiente y se purgó el recipiente con nitrógeno. Se muestreó la mezcla de reacción para análisis. Cuando se observó que la reacción se había completado, se filtró la mezcla de reacción para retirar la catalizador, se concentró y se purificó

45

(cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5:95 a 10:90 de amoniaco 2 M en metanol:DCM) para dar el compuesto del título (889 mg, 43%).
EM (EN): $m/z = 188,1$ [M+H].

7-Cloro-6-[3-(*terc*-butildimetil-silaniloxi)-azetidín-1-il]-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

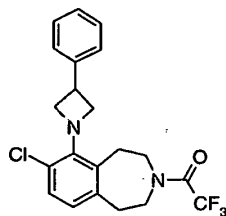
5 Se usaron 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfoniloxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (preparada esencialmente como se ha descrito en la Preparación 1) (979 mg, 2,3 mmol), 3-(*terc*-butildimetil-silaniloxi)-azetidina (880 mg, 4,7 mmol), acetato de paladio (II) (51,6 mg, 0,23 mmol), tris(dibencilideneacetona)dipaladio (0) (211 mg, 0,23 mmol), BINAP (racémico, 215 mg, 0,345 mmol), carbonato de cesio (1,1 g, 3,45 mmol), tolueno anhidro (50 ml) y se desgasificaron y se cargaron con nitrógeno (3 veces). Se cerró herméticamente el sistema con un septo y se ajustó con un hilo de cobre cuando fue necesario. Se calentó la mezcla a 95 °C durante 8 h. Se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó (sulfato sódico), se concentró y se purificó (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 10:90 de EtOAc:hexanos) para dar el compuesto del título (763 mg, 72%).
EM (EN): $m/z = 463,1$ [M+H].

7-Cloro-6-(3-hidroxiacetidin-1-il)-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

En una atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 7-cloro-6-[3-(*terc*-butildimetil-silaniloxi)-azetidín-1-il]-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (594 mg, 1,29 mmol), una solución 1 N de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (2,04 ml, 2,04 mmol), ácido acético glacial (0,2 ml, 3,33 mmol), tamiz molecular 4 Å (650 mg) en THF anhidro (18 ml). Se agitó a TA durante 3 días. Después del primer día, se añadió más cantidad de solución 1 N de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (2,04 ml, 2,04 mmol) y ácido acético glacial (0,2 ml, 3,33 mmol). Después del segundo día, se añadió más cantidad de solución 1 N de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (2,04 ml, 2,04 mmol) y ácido acético glacial (0,2 ml, 3,33 mmol). Se detuvo la reacción al tercer día. Se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y NaOH 0,1 N. Se extrajo tres veces la fase acuosa con EtOAc. Se combinaron las fracciones de EtOAc, se secaron (sulfato sódico), se concentraron y se purificaron (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 10:90 a 30:70 de EtOAc:hexanos) para dar el compuesto del título (325 mg, 72%).
EM (EN): $m/z = 349,0$ [M+H].

Preparación 34

7-Cloro-6-(3-fenilazetidín-1-il)-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina



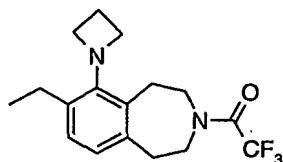
30 1-Benzhidril-3-fenilazetidina
En una atmósfera de nitrógeno, se mezcló bromuro de cobre (I) (1,1 g, 7,6 mmol) y THF anhidro (20 ml). Se añadió lentamente una solución 3,0 M de bromuro de fenilmagnesio en éter (2,5 ml, 7,6 mmol). Se agitó a TA durante 90 min. Se disolvió 1-(difenilmetil)-3-(metanosulfoniloxi)azetidina (2,0 g, 6,3 mmol) en THF anhidro (10 ml) y se transfirió a la mezcla de reacción. Se calentó a 50 °C, después se agitó a TA durante 16 h. Se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se separó la fase orgánica, se secó (sulfato sódico), se concentró y se purificó (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo 10:90 de EtOAc:hexanos) para dar el compuesto del título (515 mg, 27%).
EM (EN): $m/z = 300,1$ [M+H].

3-Fenil-azetidina

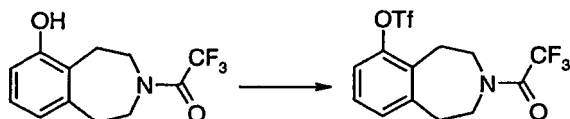
Se añadió hidróxido de paladio al 20% sobre carbono activado (0,130 g) y etanol (25 ml) a un recipiente de presión Parr. Se purgó el recipiente de reacción con nitrógeno, se presurizó la mezcla de reacción con hidrógeno (400 kPa), se cerró herméticamente el recipiente y se agitó la mezcla a TA durante 15 min. Se descargó el hidrógeno del recipiente de reacción y se purgó el recipiente de reacción con nitrógeno. Se añadieron 1-benzhidril-3-fenilazetidina (0,515 g, 0,00172 mol) y etanol (75 ml) al recipiente de presión. Se purgó el recipiente de reacción con nitrógeno, se presurizó la mezcla de reacción con hidrógeno (400 kPa), se cerró herméticamente el recipiente y se agitó la reacción a TA durante 20 h. Se detuvo la agitación, se descargó el exceso de hidrógeno del recipiente, se purgó el recipiente con nitrógeno y se filtró la mezcla de reacción para retirar el catalizador de paladio sobre carbono. Se concentró y se purificó (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5:95 a 10:90 de amoniaco 2 M en metanol:DCM) para dar el compuesto del título (76 mg, 34%). EM (EN): $m/z = 134,1$ [M+H].

7-Cloro-6-(3-fenilazetidín-1-il)-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

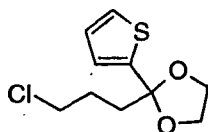
Se usó 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfoniloxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (preparada esencialmente como se ha descrito en la Preparación 1) (183 mg, 0,43 mmol), 3-fenilazetidina (75,2 mg, 0,56 mmol), acetato de paladio (II) (9,0 mg, 0,04 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (37 mg, 0,04 mmol), BINAP (racémico, 37 mg, 0,06 mmol), carbonato de cesio (195 mg, 0,6 mmol), tolueno anhidro (10 ml), se desgasificó y se cargó con nitrógeno (3 veces). Se cerró herméticamente el sistema con un septo y se ajustó con un hilo de cobre cuando fue necesario. Se calentó la mezcla a 95 °C durante 8 h. Se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó (sulfato sódico), se concentró y se purificó (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 10:90 de EtOAc:hexanos) para dar el compuesto del título (61 mg, 35%).
EM (EN): $m/z = 409,1$ [M+H].

Preparación 356-(Azetidín-1-il)-7-etil-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

Se usó 7-etil-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfoniloxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (preparada esencialmente como se ha descrito en Preparación 32) (335 mg, 0,80 mmol), trimetilenimina (228 mg, 4,0 mmol), acetato de paladio (II) (18,0 mg, 0,08 mmol), BINAP (racémico, 74,7 mg, 0,12 mmol), carbonato de cesio (391 mg, 1,2 mmol), tolueno anhidro (18 ml), se desfasificó y se cargó con nitrógeno (3 veces). Se cerró herméticamente el sistema con un septo y ajustó con un hilo de cobre cuando fue necesario. Se calentó la mezcla a 100 °C durante 9 h. Se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó (sulfato sódico), se concentró y se purificó (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 10:90 de EtOAc:hexanos) para dar el compuesto del título (185 mg, 71%).
EM (EN): $m/z = 327,1$ [M+H].

Preparación 363-(2,2,2-Trifluoroacetil)-6-trifluorometano-sulfoniloxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

Se enfrió una solución de 6-hidroxi-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (preparada esencialmente como se ha descrito en Preparación 1) (2 g, 7,72 mmol), trietilamina (1,4 ml, 10,1 mmol) y DCM (50 ml) en un baño criogénico ajustado a -30 °C y se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (1,7 ml, 10,1 mmol) durante 20 min. Se agitó a -30 °C durante 2 h y después se calentó a TA durante una noche. Se lavó la mezcla de reacción secuencialmente con agua (100 ml), HCl 1 N (100 ml), agua (200 ml) y salmuera (200 ml). Se secó (sulfato sódico) y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un aceite de incoloro a color amarillo claro (2,7 g, 89%) que se usó sin purificación. Se obtuvo una muestra analítica utilizando cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 90:10 de hexanos:EtOAc para dar el compuesto del título en forma de un sólido ceroso de color blanquecino.
CG-EM: $m/z = 391$ [M+]

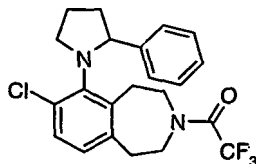
Preparación 372-(3-Cloropropil)-2-tiofen-2-il[1,3]dioxolano

Se añadió 4-cloro-1-tiofen-2-il-butan-1-ona (10 g, 53 mmol), etilenglicol (8,14 g, 131,2 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (302 mg, 1,6 mmol) a benceno (150 ml) y se calentó a reflujo durante 16 h en una trampa de agua. Se enfrió la reacción a TA y se lavó con una solución 1 N de NaOH (100 ml) y salmuera (150 ml). Se secó (sulfato sódico) y se concentró para dar el producto del título en forma de un aceite oscuro (12 g, 97%).
EM (EI): $m/z = 232,7$ [M+], RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,24 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 3,9 (m, 4H), 3,55 (t, J = 6,6 Hz,

2H), 2,15 (m, 2H), 1,91 (m, 2H).

Preparación 38

(+/-)-7-Cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina



5 2-(3-Cloropropil)-2-fenil-[1,3]dioxolano

Se añadieron 4-clorobutirofenona (50 g, 274 mmol), etilenglicol (28 g, 452 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (1,04 g, 5,48 mmol) a benceno (600 ml) y se calentaron a reflujo durante 16 h en una trampa de agua. Se enfrió la reacción a TA y se lavó con NaOH 1 N (500 ml) y salmuera (750 ml). Se secó (sulfato sódico) y se concentró para dar un sólido. Se recristalizó el sólido en hexanos caliente para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (38 g, 61%).

10 EM (EI): $m/z = 226,7$ [M+].

2-[3-(2-Fenil-[1,3]dioxolan-2-il)-propil]-isoindolo-1,3-diona

Se añadió 2-(3-cloropropil)-2-fenil-[1,3]dioxolano (38 g, 168 mmol) y ftalimida potásica (34,2 g, 184,4 mmol) a DMF (80 ml) y se agitó durante 40 min a 150 °C. Se enfrió la reacción a TA, se diluyó con agua (1 l) y se extrajo la mezcla con una mezcla de EtOAc (500 ml) y hexanos (500 ml) y DCM (2 l). Se secó (sulfato sódico), se concentró y se recristalizó el sólido en etanol caliente (600 ml). Se filtró y se secó el residuo al vacío para aislar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (47,62 g, 84%).

15 EM (EI): $m/z = 337,1$ [M+].

3-(2-Fenil-[1,3]dioxolan-2-il)-propilamina

Se disolvió 2-[3-(2-fenil-[1,3]dioxolan-2-il)-propil]-isoindolo-1,3-diona (38 g, 112,91 mmol) en una solución 2 M de metilamina en metanol (300 ml) y se calentó en un tubo cerrado herméticamente durante 3 h a 50 °C. Se enfrió la solución a TA, se concentró y se purificó (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 25:75 de DCM:amoníaco 2 M en metanol) para dar el compuesto del título en forma de un aceite (11 g, 47%).

20 EM (EN): $m/z = 208,1$ [M+H].

7-Cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-[3-(2-fenil-[1,3]dioxolan-2-il)-propilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

Se puso 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (5 g, 11,7 mmol) en tolueno (100 ml) con 3-(2-fenil-[1,3]dioxolan-2-il)-propilamina (4,85 g, 23,4 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (1,1 g, 1,17 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo racémico (5,1 g, 8,19 mmol), acetato de paladio (525 mg, 2,34 mmol) y carbonato de cesio (5,34 g, 16,38 mmol). Se calentó durante 16 h a 95 °C en un tubo cerrado herméticamente. Se enfrió la reacción a TA, se diluyó con EtOAc (600 ml) y se filtró. Se concentró el filtrado y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 10:90 a 25:75 de EtOAc:hexanos para dar el compuesto del título, contaminado con algunas impurezas de color. Se disolvió el residuo en 20:80 de EtOAc:hexanos (100 ml) y filtrar para retirar los sólidos. Someter a cromatografía sobre gel de sílice el filtrado, eluyendo con 10:90 de EtOAc:hexanos para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (4,32 g, 76%).

30 EM (EN): $m/z = 483,2$ [M+H].

(+/-)-7-Cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

Se disolvió 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-[3-(2-fenil-[1,3]dioxolan-2-il)-propilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (2,78 g, 5,76 mmol) en DCM (25 ml), se añadió metanol (1 ml) y HCl 2 N en éter dietílico (25 ml) y agitar a TA durante 16 h. Se concentró, se disolvió el residuo en ácido acético (30 ml) y se añadió cianoborohidruro sódico (1,81 g, 28,78 mmol). Se agitó la reacción a TA durante 1 h y después se concentró. Se disolvió el residuo en EtOAc (500 ml) y se extrajo con una solución saturada de bicarbonato sódico (500 ml). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (100 ml) y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (sulfato sódico), se concentraron y se purificaron (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 10:90 de EtOAc:hexanos) para dar el compuesto del título en forma de una espuma (1,72 g, 71%). EM (EN): $m/z = 423,1$ [M+H].

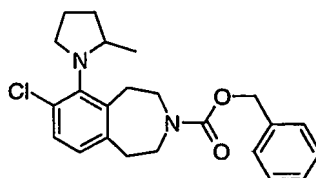
40 Los compuestos de las Preparaciones 39-42 pudieron prepararse esencialmente como se ha descrito en la Preparación 38, usando el [1,3]dioxolano adecuadamente sustituido, disponible en el mercado o preparado esencialmente como se describe en J. Med. Chem., 34 (1), 12-19 (1991).

45

Prep.	Estructura del Compuesto	Nombre del Compuesto	EM (EN) [M+H]
39		(+/-)-7-Cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-[2-(4-fluorofenil)-pirrolidin-1-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	441,1
40		(+/-)-7-Cloro-3-(2,2,2-trifluoro)-6-(2-tiofen-2-il-pirrolidin-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	429,1

Preparación 43

(+/-)-7-Cloro-3-benzoxicarbonil-6-(2-metilpirrolidin-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina



5 (+/-)-7-Cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-(2-metil-pvrrolidin-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

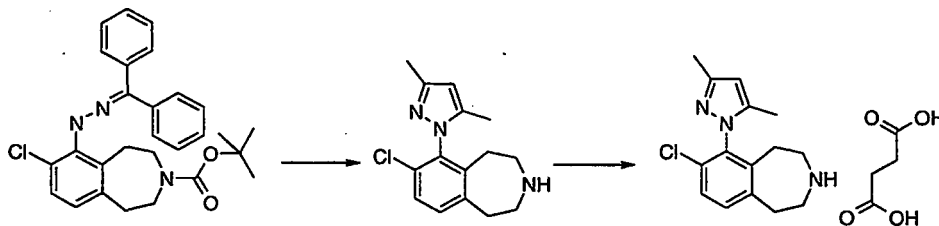
Se puso 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfoniloxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (preparada esencialmente como se ha descrito en la Preparación 1) (3 g, 7,08 mmol) en tolueno (60 ml) con 3-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-propilamina (preparada esencialmente como se ha descrito en la Preparación 38) (3,08 g, 21,24 mmol), tris(dibencilideneacetona) dipaladio (1,3 g, 1,42 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo racémico (1,77 g, 2,84 mmol) y carbonato de cesio (3,3 g, 9,91 mmol) y se calentó durante 16 h a 95 °C en un tubo cerrado herméticamente. Se enfrió la reacción a TA, se diluyó con EtOAc (600 ml) y se filtró. Se concentró el filtrado y se purificó (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 10:90 a 25:75 de EtOAc:hexanos) para dar el producto en bruto en forma de un aceite de color naranja (1,72 g). Se disolvió 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-[3-(2-metil[1,3]dioxolan-2-il)-propilamino]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (1,72 g, 4,09 mmol) en DCM (20 ml), añadir metanol (2 ml) y HCl 2 N en éter dietílico (20 ml) y se agitó a TA durante 3 h. Se concentró, el residuo se disolvió en ácido acético (30 ml) y se añadió cianoborohidruro sódico (1,28 g, 20,43 mmol). Se agitó la reacción a TA durante 0,5 h después concentrar para retirar el ácido acético. Se disolvió el residuo en DCM (200 ml) y se extrajo con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (400 ml). Se extrajo la fase acuosa con DCM (100 ml) y se combinaron las fracciones orgánicas, se secaron (sulfato sódico), se concentraron y se purificaron (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 10:90 de EtOAc:hexanos) para dar el compuesto del título en forma de una espuma (1,2 g, 81%). EM (EN): $m/z = 361,1$ [M+H].

(+/-)-7-Cloro-3-benciloxicarbonil-6-(2-metilpirrolidin-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

Se disolvió (+/-)-7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-(2-metil-pirrolidin-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (1 g, 2,77 mmol) en una mezcla de metanol y solución 2 N de NaOH (65 ml de 4:1) y agitar a TA durante 1 h. Se concentró para retirar metanol y se extrajo la mezcla entre DCM y agua (cada uno 300 ml). Se secó (sulfato sódico) y se concentró hasta un aceite. Se disolvió el aceite en DCM (200 ml), se añadió dimetilaminopiridina (20 mg) y bicarbonato de dibencilo (873 mg, 3,05 mmol) y se agitó a TA durante 3 h. Se concentró la reacción y se purificó (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5:95 a 15:85 de EtOAc:hexanos) para dar el compuesto del título en forma de un aceite transparente (775 mg, 70%). EM (EN): $m/z = 399,2$ [M+H].

Ejemplo 1

Succinato de 7-cloro-6-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina



- 5 7-Cloro-6-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina Se disolvió 3-*terc*-butoxicarbonil- 7-cloro-6-(*N*-benzhidriliden-hidrazino)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (preparada esencialmente como se ha descrito en Preparación 2) (380 mg, 0,8 mmol) en etanol (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se añadieron 2,4-pentanodiona (125 µl, 1,2 mmol) y HCl 10 N (2 ml). Se agitó a reflujo durante una noche, se concentró y se purificó (SCX2®, seguido de cromatografía por UV Flex), dando el compuesto del título (130,56 mg, 60%).
EM (EN): $m/z = 276$ [M+H].

10 Succinato de 7-cloro-6-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

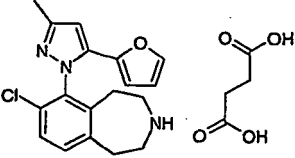
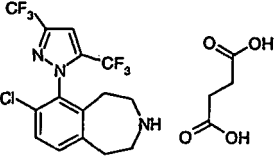
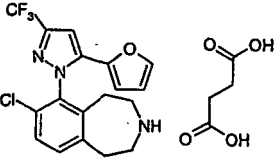
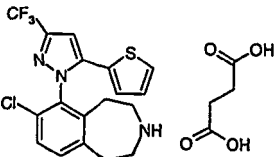
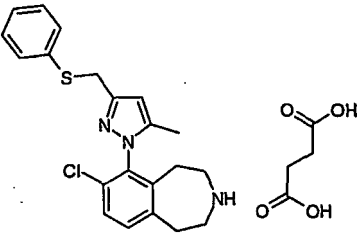
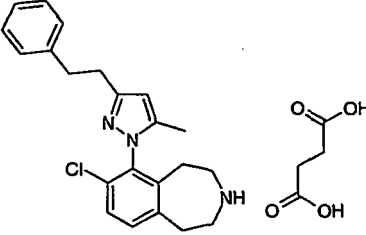
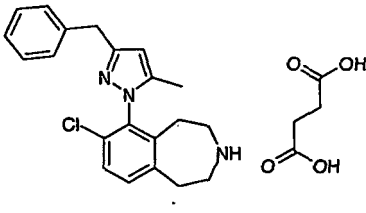
Se añadió ácido succínico (55,9 mg, 0,47 mmol) a una solución de 7-cloro-6-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (130,5 mg, 0,47 mmol) en metanol (3 ml). Se agitó la reacción a TA durante 15 min y se concentró para dar el compuesto del título (145,19 mg, 78%).
EM (EN): $m/z = 276$ [M+H].

15 **Ejemplos 2-16**

Los compuestos de los Ejemplos 2-16 pueden prepararse esencialmente como se ha descrito en el Ejemplo 1, usando la 2,4-pentanodiona adecuadamente sustituida. Los regioisómeros se separaron usando purificación con UV Flex, CLEM preparativa o HPLC. Los concentrados se liofilizaron para proporcionar los productos finales.

Ej.	Estructura del Compuesto	Nombre del Compuesto	EM (EN) [M+H]
2		Succinato de 7-cloro-6-(5-isopropil-3-metil-pirazol-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	304
3		Succinato de 7-cloro-6-(3,4,5-trimetil-pirazol-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	290
4		Succinato de 7-cloro-6-(4-cloro-3,5-dimetil-pirazol-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	310
5		Succinato de 7-Cloro-6-(3-metil-5-fenil-pirazol-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	338

(Continuación)

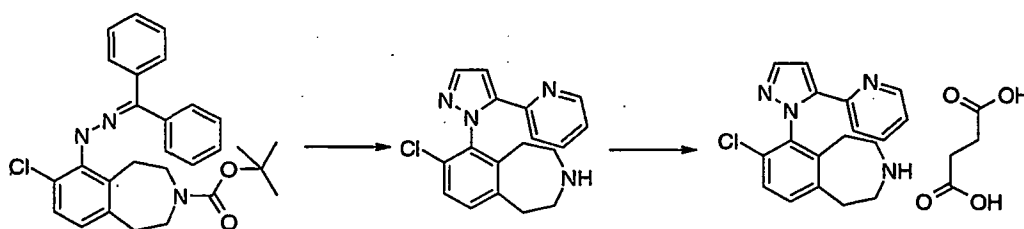
Ej.	Estructura del Compuesto	Nombre del Compuesto	EM (EN) [M+H]
6		Succinato de 7-cloro-6-(5-furan-2-il-3-metil-pirazol-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	328
7		Succinato de 6-(3,5-bistrifluorometil-pirazol-1-il)-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	384
8		Succinato de 7-cloro-6-(5-furan-2-il-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	382
9		Succinato de 7-cloro-6-(5-tiofen-2-il-3- trifluorometil-pirazol-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	398
10		Succinato de 7-cloro-6-(5-metil-3-feniltiolmetil- pirazol-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	384
11		Succinato de 7-cloro-6-(5-metil-3-fenetil-pirazol-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	366
12		Succinato de 6-(3-bencil-5-metil-pirazol-1-il)-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	352

(Continuación)

Ej.	Estructura del Compuesto	Nombre del Compuesto	EM (EN) [M+H]
13		Succinato de 7-Cloro-6-[3-(3-metoxibencil)-5-metil-pirazol-1-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	382
14		Succinato de 7-cloro-6-[3-(2-fluorobencil)-5-metil-pirazol-1-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	370
15		Succinato de 7-cloro-6-[3-(3-fluorobencil)-5-metil-pirazol-1-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	370
16		Succinato de 7-cloro-6-[3-(4-fluorobencil)-5-metil-pirazol-1-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	370

Ejemplo 17

Succinato de 7-cloro-6-(5-piridin-2-il-pirazo-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina



- 5 7-Cloro-6-(5-piridin-2-il-pirazol-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina Se agitaron juntos 3-*terc*-butoxicarbonil-7-cloro-6-(N-benzhidriliden-hidrazino)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (preparada esencialmente como se ha descrito en la Preparación 2) (150 mg, 0,32 mmol), (2E)-3-(dimetilamino)-1-(2-piridil)prop-2-en-1-ona (véase preparación 17) (111 mg, 0,64 mmol) y HCl concentrado (1 ml) en etanol (5 ml) a reflujo durante 17 h en una atmósfera de nitrógeno. Se concentraron, se purificaron (SCX2®, después cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 95:5 a 90:10 de DCM:metanol con amoniaco 2 M) y se separaron los regioisómeros por Flex (columna Supelco Discovery C18, 21,2 x 100 mm, relleno de 5 µm, eluyendo a 20 ml/min con un gradiente de agua/acetonitrilo/ácido acético durante 15 min a 220 y 254 nm) y se purificaron adicionalmente con una columna SCX2®, dando el compuesto del título (11 mg, 11%).
- 10 EM (EN): $m/z = 325$ [M+H].

- 15 Succinato de 7-cloro-6-(5-piridin-2-il-pirazol-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina Se añadió una solución de ácido succínico (4 mg, 0,034 mmol) en metanol (3 ml) a 7-cloro-6-(5-piridin-2-il-pirazol-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (11 mg, 0,034 mmol). Se agitó la reacción a TA durante 5 min, después se concentró y se liofilizó para dar el compuesto del título (15 mg, 100%).
- EM (EN): $m/z = 325$ [M+H].

Ejemplos 18-33

Los Ejemplos 18-33 pueden prepararse esencialmente como se describe en el Ejemplo 17 usando la (2E)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona adecuadamente sustituida. Se separaron los regioisómeros usando purificación UV Flex, CLEM preparativa o HPLC.

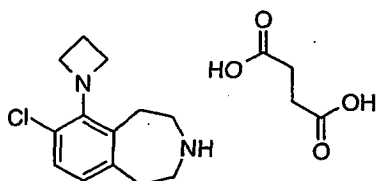
Ej.	Estructura del Compuesto	Nombre del Compuesto	EM (EN) [M+H]
18		Succinato de 7-cloro-6-(5-fenil-pirazol-1-il)-2,3,4,5- tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	324
19		Succinato de 7-cloro-6-[5-(4-metoxifenil)-pirazol-1-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	354
20		Succinato de 7-cloro-6-[5-(3-metoxifenil)-pirazol-1-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	354
21		Succinato de 7-cloro-6-[5-(2-metoxifenil)-pirazol-1-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	354
22		Succinato de 7-cloro-6-[5-(4-cianofenil)-pirazol-1-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	349
23		Succinato de 7-cloro-6-[5-(2-trifluorometil-fenil)-pirazol-1-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	392
24		Succinato de 7-cloro-6-[5-(3-trifluorometil-fenil)-pirazol-1-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	392
25		Succinato de 7-cloro-6-[5-(4-trifluorometilfenil)-pirazol-1-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	392
26		Succinato de 7-cloro-6-(5-piridin-3-il-pirazol-1-il)-2,3,4,5- tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	325

(Continuación)

Ej.	Estructura del Compuesto	Nombre del Compuesto	EM (EN) [M+H]
27		Succinato de 7-cloro-6-(5-piridin-4-il-pirazol-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	325
28		Succinato de 7-cloro-6-(5-tiofen-2-il-pirazol-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	330
29		Succinato de 7-cloro-6-(5-tiofen-3-il-pirazol-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	330
30		Succinato de 7-cloro-6-(5-furan-2-il-pirazol-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	314
31		Succinato de 7-cloro-6-(5-furan-3-il-pirazol-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	314
32		Succinato de 6-[5-(3-fluorofenil)-pirazol-1-il]-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	342
33		Succinato de 6-[5-(4-fluorofenil)-pirazol-1-il]-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	342

Ejemplo 34

Succinato de 6-(azetidín-1-il)-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina



6-(Azetidin-1-il)-7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

Se añadió 7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfoniloxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (1,500 g, 3,52 mmol), acetato de paladio (78,6 mg, 0,35 mmol), BINAP (342 mg, 0,55 mmol), carbonato de cesio (1,70 g, 5,28 mmol) y tolueno anhidro en un matraz con un septo, se desgasificó y se cargó de nuevo el matraz con nitrógeno. Se

- 5 añadió azetidina (1,005 g, 17,6 mmol) y se calentó la mezcla de reacción en el matraz cerrado herméticamente a 100 °C con agitación durante una noche. Se enfrió la reacción TA, se filtró, se concentró y se purificó (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 1:6 de EtOAc:hexanos) para dar el compuesto del título en forma de un aceite (453 mg, 38,8%).
- 10 EM (EN): $m/z = 333,0$ [M+H], $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,07 (dd, 1H), 6,70 (dd, 1H), 4,16 (m, 4H), 3,74 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,18 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,30 (m, 2H).

6-(Azetidin-1-il)-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

Se disolvió 6-(azetidin-1-il)-7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (112 mg, 0,34 mmol) en metanol (10 ml), se añadió amoníaco 7 N en metanol (10 ml) y se agitó durante 2 h. Se concentró y se purificó (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 7:93 de amoníaco 2 M en metanol:DCM) para dar la amina libre del compuesto del título en forma de un aceite (63 mg, 78,9%).

- 15 EM (EN): $m/z = 237,0$ [M+H], $\text{RMN } ^1\text{H}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,01 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 4,19 (t, 4H), 3,04 (m, 2H), 2,96 (m, 4H), 2,86 (m, 2H), 2,25 (pent., 2H), 1,84 (s a, 1H).

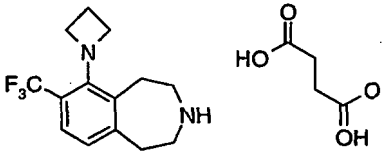
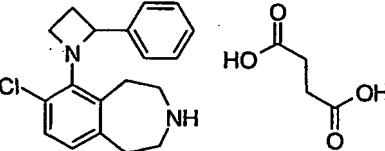
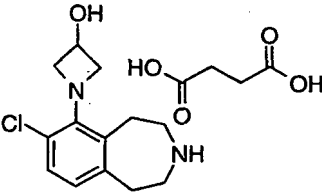
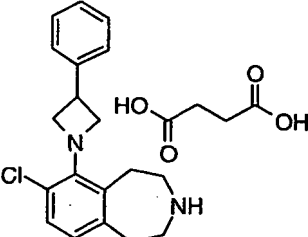
Succinato de 6-(azetidin-1-il)-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

Se disolvió 6-(azetidin-1-il)-7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (63 mg, 0,27 mmol) en metanol (1 ml). Se

- 20 añadió un equivalente de ácido succínico (31 mg, 0,27 mmol) en metanol (1 ml) se agitó, se concentró hasta un aceite y se añadió éter dietílico anhidro para precipitar el sólido. Se retiró por decantación el disolvente y se secó el sólido en una corriente de nitrógeno, dando el compuesto del título en forma de un sólido.
- EM (EN): $m/z = 237,3$ [M+H].

Ejemplos 35-39

- 25 Los compuestos de los Ejemplos 35-39 pudo prepararse esencialmente como se describe en el Ejemplo 34, usando la amina cíclica adecuada.

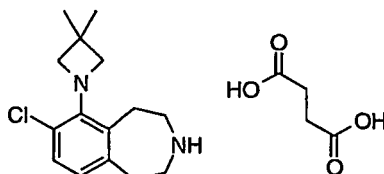
Ej.	Estructura del Compuesto	Nombre del Compuesto	EM (EN) [M+H]
35		Succinato de 6-(azetidin-1-il)-7-trifluorometil-2,3,4,5- tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	271,0
36		Succinato de (+/-)-7-cloro-6-(2-fenilazetidín-1-il)- 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	313,1
37		Succinato de 7-cloro-6-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	253,2
38		Succinato de 7-cloro-6-(3-fenil-azetidín-1-il)-2,3,4,5- tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	313,2

(continuación)

Ej.	Estructura del Compuesto	Nombre del Compuesto	EM (EN) [M+H]
39		Succinato de 6-(azetidín-1-il)-7-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina	231,3

Ejemplo 40

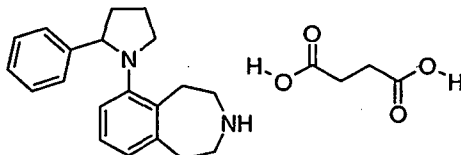
Succinato de 7-cloro-6-(3,3-dimetil-azetidín-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina



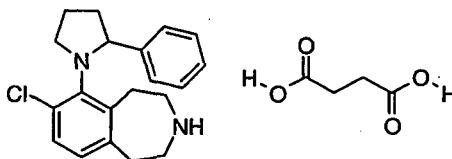
- 5 Se disolvió 7-cloro-6-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propilamino)-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (preparada como se ha descrito en la Preparación 30) (250 mg, 0,66 mmol) en DCM (30 ml). Se añadió azodicarboxilato de dietilo (150 mg, 0,86 mmol) y trifenilfosfina (226 mg, 0,86 mmol) y se agitó a 40 °C durante 16 h. Se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo tres veces con DCM. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron (sulfato sódico), se concentraron y se purificaron (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 1:8 de EtOAc:hexanos) para proporcionar 7-cloro-6-(3,3-dimetilazetidín-1-il)-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (175 mg, 74%). EM (EN) m/z : = 361,2 [M+H]. La desprotección y la formación de la sal succinato de la amina libre se consiguió esencialmente como se ha descrito en el Ejemplo Ejemplo 34 para dar el compuesto del título (91 mg, 71%). EM (EN+) m/z : 265,1 [M+H].

Ejemplo 41

- 15 Succinato de (+/-)-6-(2-fenilpirrolidin-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina



- 20 Se añadieron 3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-trifluorometanosulfonilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (preparada esencialmente como se ha descrito en Preparación 36) (500 mg, 1,28 mmol), 2-fenil-pirrolidina (227 mg, 1,54 mmol), acetato de paladio (29 mg, 0,128 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo racémico (239 mg, 0,384 mmol) y carbonato de cesio (584 mg, 1,79 mmol) a tolueno (5 ml) y se agitó durante 16 h a 95 °C. Se enfrió la reacción a TA y se diluyó con EtOAc (60 ml). Se filtró la suspensión y se concentró el filtrado. Se sometió a cromatografía sobre gel de sílice al residuo, eluyendo con 0:100-15:85 de EtOAc:hexanos para dar el producto en bruto (220 mg, 44%), en forma de un aceite de color amarillo. Se disolvió el residuo en bruto en HCl 4 M en dioxano (10 ml) y se agitó la reacción a TA durante 1 h. Se concentró la reacción y se sometió el residuo a cromatografía de intercambio iónico SCX, para dar 160 mg del material de base libre. Se disolvió el residuo en metanol (5 ml) y se añadió ácido succínico (1 equiv.), se concentró la solución, se suspendió en éter dietílico, se filtró y se secó el residuo al vacío para aislar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (160 mg, 30%). EM (EN): m/z = 293,1 [M+H].

Ejemplos 42 y 43 (+ y -) Succinato de 7-cloro-6-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

- 30 (-)-Succinato de 7-cloro-6-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (Ejemplo 42)

Se separaron los enantiómeros de la mezcla de (+/-)-7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (preparada esencialmente como se ha descrito en Preparación 38) mediante cromatografía quiral en fase normal (columna Chiralcel OD, eluyendo con 97:3 de heptano:isopropanol con

dimetiletilamina al 0,2%) para dar dos enantiómeros. Se recogió el segundo enantiómero en eluirse (3,57 g, 8,44 mmol), se disolvió en metanol (60 ml), se añadió una solución 2 N de hidróxido sódico (10 ml) y se agitó a TA durante 1 h. Se concentró la reacción para retirar metanol, se extrajo el material entre agua y DCM (cada uno 300 ml) y se extrajo de nuevo el agua con DCM (100 ml). Se secó (sulfato sódico), se concentró y se purificó (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 15:85 de DCM:amoniaco 2 M en metanol) para dar el compuesto del título en forma de la base libre. Se disolvió el material en metanol, se añadió ácido succínico (1 equivalente) y se agitó hasta que dio como resultado una solución. Se concentró la reacción hasta un sólido, se trituró el sólido con éter y se filtró. Se secó el sólido al vacío a 50 °C durante 16 h para dar el compuesto del título (3,18 g, 85%) en forma de un sólido de color blanco.

EM (EN): $m/z = 327,2$ [M+H], $[\alpha]_D = -43,4^\circ$ (c = 0,5, MeOH).

(+) Succinato de 7-cloro-6-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzodiazepina (Ejemplo 43)

Se separaron los enantiómeros de la mezcla de (+/-)-7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzodiazepina mediante cromatografía quiral de fase normal (columna Chiralcel OD, eluyendo con 97:3 de heptano:isopropanol con dimetiletilamina al 0,2%) para dar dos enantiómeros (cada uno >95% ee según sistema de separación de HPLC). Se recogió el primer enantiómero en eluirse y se trató de una manera esencialmente similar a la que se ha descrito en la etapa anterior para dar el compuesto del título como la sal succinato, en forma de un sólido de color blanco. EM (EN): $m/z = 327,2$ [M+H], $[\alpha]_D = +43,1^\circ$ (c = 0,5, MeOH).

Ejemplos 44-47

Los compuestos de los Ejemplos 44-47 pueden prepararse esencialmente como se ha descrito en el Ejemplo 42 y el Ejemplo 43. Cuando se muestra la separación de los enantiómeros, esto se consigue usando cromatografía quiral de fase normal (columna Chiralcel OJ 4,6 x 250 mm, eluyendo con 20:80 de acetonitrilo:metanol) en >95% ee.

Ej.	Estructura del Compuesto	Nombre del Compuesto	EM (EN) [M+H]
44		(-) Succinato de 7-cloro-6-[2-(4-fluorofenil)-pirrolidin-1-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina $[\alpha]_D = -41,0^\circ$ (c = 0,5, MeOH)	345,2
45		(+) Succinato de 7-cloro-6-[2-(4-fluorofenil)-pirrolidin-1-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina $[\alpha]_D = +43,3^\circ$ (c=0,5, MeOH)	345,2
46		(-) Succinato de 7-cloro-6-(2-tiofen-2-il-pirrolidin-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina $[\alpha]_D = -39,2^\circ$ (c=0,5, MeOH)	333,2
47		(+) Succinato de 7-cloro-6-(2-tiofen-2-il-pirrolidin-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina $[\alpha]_D = +43,1^\circ$ (c = 0,5, MeOH)	333,2

Ejemplo 48

(+/-) Clorhidrato de 7-cloro-6-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzotriazepina

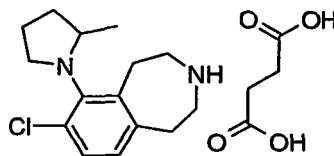
Se trató (+/-)-7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzotriazepina (preparada esencialmente como se ha descrito en la Preparación 38) (80 mg, 0,19 mmol) con metanol básico de una manera similar a los enantiómeros aislados de (+/-)-7-cloro-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-6-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzotriazepina. Se trató el residuo resultante con exceso de HCl 2 N en éter dietílico para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (57 mg, 82%).

EM (EN): $m/z = 327,2$ [M+H].

30

Ejemplos 49 y 50

(+ y -) Succinato de 7-cloro-6-(2-metil-pirrolidin-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina



(+) Succinato de 7-cloro-6-(2-metil-pirrolidin-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (Ejemplo 49)

- 5 Se separaron los enantiómeros de la mezcla de (+/-)-7-cloro-3-benciloxicarbonil-6-(2-metilpirrolidin-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina mediante cromatografía quiral de fase normal (preparada esencialmente como se ha descrito en Preparación 43) para dar dos enantiómeros (cada >95% ee por el sistema HPLC de separación). Se recogió el segundo enantiómero en eluirse (350 mg, 0,88 mmol) y se disolvió en 20:1 de THF:solución concentrada de HCl (21 ml) y se añadió paladio al 10% sobre carbono activado (tipo Degussa) (250 mg) y se agitó a TA en una atmósfera de 0,21 MPA (30 psi) de hidrógeno durante 4 h. Se filtró la reacción, se concentró el filtrado y se purificó (cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5:95 de DCM:amoniaco 2 M en metanol) para dar el producto en forma de la base libre. Se disolvió el material en metanol, se añadió ácido succínico (1 equivalente) y se agitó hasta que se obtuvo como resultado una solución. Se concentró la reacción hasta un sólido, se trituró el sólido con éter dietílico y se concentró hasta un sólido. Se secó el sólido al vacío a 50 °C durante 16 h para dar el compuesto del título (245 mg, 73%) en forma de un sólido de color blanco. EM (EN): $m/z = 265,2$ [M+H], $[\alpha]_D = +48^\circ$ (c = 0,5, MeOH).

(-) Succinato de 7-cloro-6-(2-metil-pirrolidin-1-il)-2,3,4 5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (Ejemplo 50)

- 20 Después de separar los enantiómeros de la mezcla de (+/-)-7-cloro-3-benciloxicarbonil-6-(2-metilpirrolidin-1-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina mediante cromatografía quiral de fase normal para dar dos enantiómeros, se recogió el primer enantiómero en eluirse (70 mg) y se hizo reaccionar en condiciones similares de hidrogenólisis y purificación, seguido de tratamiento con ácido succínico (1 equivalente) para dar el producto en forma de un sólido de color blanco.
EM (EN): $m/z = 265,2$ [M+H], Rotación óptica (metanol al 0,5%) = -48,4.

- 25 Los compuestos de la presente invención son relativamente selectivos para el receptor de 5-HT_{2C}. Los compuestos de la presente invención son particularmente relativamente selectivos para el receptor de 5-HT_{2C} en comparación con otros subtipos de receptores de 5-HT y específicamente los receptores de 5-HT_{2A} y 5-HT_{2B}. Esta selectividad se demuestra en los siguientes ensayos de actividad agonista y ensayos de unión a receptor.

Ensayos de actividad agonista (ensayos de unión a G alfa q-GTPγ³⁵S)

- 30 Los receptores de 5-HT₂ se acoplan funcionalmente a proteínas G específicas. La activación agonista de receptores acoplados a proteína G de 5-HT₂ da como resultado la liberación de GDP a partir de subunidad α (G alfa q o G alfa i) de la proteína G y la unión posterior de GTP. La unión del análogo estable GTPγ³⁵S es un indicador de activación de receptor (es decir, actividad agonista).

- 35 El ensayo de unión a G alfa q-GTPγ³⁵S se usa para determinar la potencia *in vitro* (CE₅₀) y eficacia máxima (E_{máx}, normalizada a la respuesta de 5-HT) de un compuesto de ensayo en los receptores de 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}. El área bajo la curva de dosis respuesta (ABC) también se determina para cada subtipo de receptor y se usa para medir la selectividad del compuesto de ensayo por el receptor de 5-HT_{2C} con respecto a los receptores de 5-HT_{2A} y 5-HT_{2B}, expresado como Proporciones de Selectividad (ABC 2C/2A y ABC 2C/2B, respectivamente). Las Proporciones de Selectividad permiten la evaluación de selectividad en base tanto a potencia como a eficacia. Una medición de selectividad incorpora tanto potencia como eficacia en el receptor de 5-HT_{2C}, en comparación con los receptores de 5-HT_{2A} y 5-HT_{2B}, se considera importante debido a los acontecimientos adversos asociados con la actividad agonista de 5-HT_{2A} y 5-HT_{2B} (véase la introducción). *Preparación de membrana*: cultivar células AV12 transfectadas de forma estable con los receptores de 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} o 5-HT_{2C} humanos en suspensión, recoger mediante centrifugación, lavar el sedimento celular con solución salina tamponada con fosfato, pH 7,4, sedimentar las células nuevamente, eliminar el sobrenadante, congelar el sedimento celular en seco y almacenar a -70 °C.
40 Descongelar el sedimento celular de reserva y resuspender en Tris 50 mM, pH 7,4, dividir en alícuotas en volúmenes de 1-2 ml y congelar nuevamente a -70 °C para ensayos posteriores. (Como se aprecia en la técnica, las cantidades de células óptimas usadas por alícuota variarán con la línea celular transfectada individual usada. En una realización, las células transfectadas con 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} se usan típicamente a aproximadamente 6 x 10⁸ células por alícuota, mientras que las células de 5-HT_{2B} se usan típicamente a aproximadamente 7,5 x 10⁸ células por alícuota).
50

El día del ensayo, descongelar las membranas, se lavaron las membranas con tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM (pH 7,4), MgCl₂ 10 mM, NaCl 100 mM y ácido etilendiaminotetraacético 0,2 mM (EDTA), resuspender en tampón de

ensayo e incubar durante 10 min a 37 °C para hidrolizar cualquier 5-HT endógena residual. Lavar las membranas nuevamente con tampón de ensayo y resuspender en tampón de ensayo a una concentración para proporcionar alícuotas de aproximadamente $1-4 \times 10^6$ equivalentes celulares por pocillo (típicamente aproximadamente $1-2 \times 10^6$ equivalentes celulares para ensayos con ensayos de receptor de 5-HT_{2A} o 5-HT_{2C} y aproximadamente $3-4 \times 10^6$ equivalentes celulares para ensayos con ensayos de receptor de 5-HT_{2B}). Homogeneizar las células con un triturador de tejidos y usar el homogenado directamente en el ensayo como se ha descrito más adelante.

Ensayos de unión a G alfa q-GTP γ [³⁵S]: El ensayo de proximidad de escintilación de inmunoabsorción (ISPA) de unión de [³⁵S]-GTP γ S a G alfa q se modifica de las condiciones publicadas (DeLapp y col., JPET 289 (1999) 946-955). Disolver los compuestos de ensayo en DMSO y diluir en tampón de ensayo para proporcionar un intervalo de concentraciones para generar una curva de respuesta a la concentración. En pocillos de una placa de microtitulación de 96 pocillos, mezclar compuesto de ensayo diluido, GDP (concentración final 0,1 μ M) y [³⁵S]-GTP γ S (concentración final entre 0,5 y 1,0 nM). Añadir una alícuota de membranas a la mezcla de incubación y mezclar las placas para iniciar la estimulación agonista del intercambio de nucleótidos (volumen final de 200 μ l). Incubar las placas de microtitulación durante 30 min a temperatura ambiente. Inactivar la incubación con detergente IGEPAL® CA-630 (concentración final del 0,27%). Añadir anticuerpo anti-G alfa q de conejo policlonal purificado por afinidad (aproximadamente 1-2 μ g por pocillo) y perlas de ensayo de proximidad de escintilación anti-Ig de conejo (Amersham; aproximadamente 1,25 mg por pocillo; 300 μ l de volumen final). Sellar las placas e incubar la mezcla durante 3 h a temperatura ambiente. Centrifugar las placas de microtitulación brevemente para sedimentar las perlas. Cuantificar la unión de GTP γ [³⁵S] mediante espectrometría de escintilación de placa de microtitulación (contador de escintilación Wallac Trilux MicroBeta™).

Análisis de datos: Para cada curva de respuesta a la concentración para un compuesto de ensayo en un receptor dado, analizar los datos con software GraphPad Prism™ (v3.02; GraphPad Software, San Diego, CA) funcionando en un ordenador personal con MicroSoft Windows OS®, usando ajuste de curva de análisis de regresión no lineal para determinar la CE₅₀ y E_{máx} (normalizadas para curvas de control de 5-HT). Determinar el área bajo la curva de concentración-respuesta de agonista (ABC) con GraphPad Prism™ mediante el procedimiento trapezoidal.

Para calcular las Proporciones de Selectividad, en primer lugar, determinar la ABC para el compuesto de ensayo para cada subtipo de receptor como se ha descrito anteriormente. En segundo lugar, normalizar la ABC en cada subtipo de receptor con relación a la ABC determinada para 5-HT en ese receptor. La ABC normalizada para un compuesto de ensayo en un receptor dado se expresa, por lo tanto, como un porcentaje de la ABC determinada para 5-HT en ese receptor. Por ejemplo:

$$\text{ABC Normalizada de 5HT}_{2A} = a = \frac{(\text{ABC}_{\text{compuesto de ensayo en el receptor de 5HT}_{2A}})}{(\text{ABC}_{5\text{-HT en el receptor de 5HT}_{2A}})} \times 100\%$$

$$\text{ABC Normalizada de 5HT}_{2B} = a = \frac{(\text{ABC}_{\text{compuesto de ensayo en el receptor de 5HT}_{2B}})}{(\text{ABC}_{5\text{-HT en el receptor de 5HT}_{2B}})} \times 100\%$$

$$\text{ABC Normalizada de 5HT}_{2C} = a = \frac{(\text{ABC}_{\text{compuesto de ensayo en el receptor de 5HT}_{2C}})}{(\text{ABC}_{5\text{-HT en el receptor de 5HT}_{2C}})} \times 100\%$$

En tercer lugar, calcular las Proporciones de Selectividad para el compuesto de ensayo de la forma siguiente:

$$\begin{aligned} \text{Proporción de selectividad para el receptor de 5-HT}_{2C}/\text{receptor de 5-HT}_{2A} (\text{ABC } 2C/2A) &= c/a \\ \text{Proporción de selectividad para el receptor de 5-HT}_{2C}/\text{receptor de 5-HT}_{2B} (\text{ABC } 2C/2B) &= c/b \end{aligned}$$

Con fines de referencia, el ABC 2C/2A y ABC 2C/2B para 5-HT son cada una 1,0. Igualmente, se ensayan las proporciones para mCPP (*meta*-clorofenilpiperazina) y se encuentra que son 2,1 y 2,1 respectivamente.

Los compuestos representativos de la presente invención se ensayan en los ensayos de G alfa q-GTP γ [³⁵S] para los receptores de 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C} básicamente como se ha descrito anteriormente y se observa que son agonistas altamente potentes y selectivos del receptor de 5-HT_{2C} con CE₅₀ típicamente menores o iguales a 300 nM y proporciones de ABC 2C/2A y ABC 2C/2B mayores de 1,5. Los compuestos preferidos son aquellos con CE₅₀ menores de o iguales a 100 nM y proporciones de ABC 2C/2A y ABC 2C/2B mayores de o iguales a 2,0. Son más preferidos aquellos con CE₅₀ menores de o iguales a 50 nM y proporciones de ABC 2C/2A y ABC 2C/2B mayores de o iguales a 3,0.

Ensayos de unión de ligando

La afinidad de unión a ligando de los compuestos de la presente invención al subtipo de receptor de 5-HT_{2C} se mide básicamente como se ha descrito por Wainscott (Wainscott y col., *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 276: 720-727 (1996)). Los datos se analizan mediante análisis de regresión no lineal sobre las curvas de respuesta a la concentración usando la ecuación logística de cuatro parámetros descrita por DeLean (DeLean y col., *Molecular Pharmacology*, 21, 5-16 (1982)). Los valores de CI₅₀ se convierten en valores de K_i usando la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng y col., *Biochem. Pharmacol.*, 22, 3.099-3.108 (1973)).

Los compuestos representativos de la presente invención se ensayan básicamente como se ha descrito anteriormente y se observa que tienen afinidad excelente por el receptor de 5-HT_{2C}, con K_i típicamente menores de o iguales a aproximadamente 200 nM. Los compuestos preferidos son aquellos con K_i menores de o iguales a aproximadamente 100 nM. So más preferidos aquellos con K_i menores de o iguales a 50 nM.

Las afinidades por otros subtipos de receptor se pueden determinar fácilmente mediante modificación ligera del ensayo de unión a receptor de radioligando descrito anteriormente usando células transfectadas con el receptor deseado en lugar de las células transfectadas con el subtipo de receptor de 5-HT_{2C} y usando un radioligando apropiado. Las afinidades de unión para compuestos representativos de la presente invención para una diversidad de receptores se determinan en tales ensayos y se observa que los compuestos tienen afinidad sorprendentemente más elevada por el receptor de 5-HT_{2C}. La afinidad por el receptor de 5-HT_{2C} se observa que es significativamente más elevada que por otros subtipos de receptor de 5-HT y notablemente más elevada que los subtipos de receptor de 5-HT_{2A} y 5-HT_{2B}. Los compuestos preferidos son aquellos con CI₅₀ iguales a o mayores de 300 nM para los receptores alfa 1 y alfa 2 adrenérgicos e iguales a o mayores de 500 nM para receptores D₁ y D₂ dopaminérgicos. Los compuestos más preferidos son aquellos con CI₅₀ iguales a mayores de 1000 nM para los receptores alfa 1 y alfa 2 adrenérgicos y los receptores D₁ y D₂ dopaminérgicos. Aún más preferidos son aquellos compuestos con CI₅₀ iguales a o mayores de 3000 nM para los receptores alfa 1 y alfa 2 adrenérgicos y los receptores D₁ y D₂ dopaminérgicos.

Para los ensayos *in vitro* anteriores, los compuestos ilustrados se ensayan y se observa que tienen una CE₅₀ o un valor de K_i igual a o menor de 50 nM y que en general tienen proporciones de ABC 2C/2A y ABC 2C/2B de más de o iguales a 2,0. Los compuestos ilustrados se ensayan y se observa que tienen CI₅₀ de receptor alfa 1 y alfa 2 adrenérgico en general iguales a o mayores de 300 nM y CI₅₀ de receptor D₁ y D₂ dopaminérgico en general iguales a o mayores de 500 nM.

Ensayos de alimentación de rata

La capacidad de los compuestos de la presente invención de tratar obesidad se demuestra ensayando en ensayos de alimentación de rata aguda y crónica.

Animales: Obtener ratas Long-Evans macho (Harlan Sprague-Dawley, Indianapolis, IN), que tienen aproximadamente cien días de edad y que se han mantenido en una dieta rica en calorías desde el destete (TD 95217, 40% de calorías a partir de grasa; Teklad, Madison, WI). Alojarse las ratas individualmente con un ciclo de luz: oscuridad de 12 h:12 h (luces encendidas desde aproximadamente 22:00 h hasta aproximadamente 10:00 h) y mantener las ratas en la misma dieta (TD 95217), con acceso libre a agua, durante aproximadamente 1-2 semanas para aclimatar las ratas al entorno. Dosificar por vía oral a las ratas con vehículo (goma arábica al 10% con sacarina al 0,15% en agua) una vez al día durante al menos 1 día (típicamente 1-2 días) para aclimatar las ratas a los procedimientos. Aleatorizar las ratas en grupos de forma que cada grupo tiene pesos corporales medios similares.

Ensayo de alimentación aguda calorimétrico: A aproximadamente 08:00 h en el día del ensayo, pesar cada rata y transferirlas a cámaras individuales de un sistema de calorimetría de circuito abierto (Oxymax, Columbus Instrumentos International Corporation, Columbus, OH), con acceso libre al alimento (pesado previamente) y agua y comenzar a medir VO₂ y VCO₂. Aproximadamente 10:00 h, dosificar a las ratas por vía oral con vehículo o compuesto de ensayo, devolverlas a sus cámaras de calorimetría y continuar midiendo VO₂ y VCO₂ a intervalos de tiempo regulares (aproximadamente cada hora). A aproximadamente 8:00 h al día siguiente, medir el peso corporal de la rata y la comida restante, asumiendo que la diferencia en peso de alimento es igual a la masa de alimento consumida. Calcular el gasto energético de 24 h (GE) y el cociente respiratorio (CR) básicamente como se describe en Chen, Y. y Heiman, M.L., *Regulatory Peptide*, 92: 113-119 (2000). El GE durante el fotoperíodo de luz es indicativo del índice metabólico en reposo y el CR es indicativo de la fuente de combustible que utiliza el animal (un metabolismo de carbohidrato puro proporciona un CR de aproximadamente 1,0, un metabolismo de grasa pura proporciona un CR de aproximadamente 0,7, un metabolismo mixto de carbohidrato y grasa proporciona valores intermedios para CR). Calcular GE como el producto del valor calorífico (VC) y VO₂ por peso corporal (kg), donde $CV = 3,815 + 1,232 * CR$ y CR es la proporción de CO₂ producido (VCO₂) a O₂ consumido (VO₂). La ingesta calórica se calcula como (masa de ingesta de alimento de 24 h en gramos) x (valor de combustible fisiológico de la dieta en kilocaloría/g) por kg de peso corporal.

Ensayo de alimentación aguda con un antagonista del receptor de 5-HT_{2C} selectivo: El ensayo de alimentación aguda calorimétrico anterior se conduce con las siguientes modificaciones. Los sistemas de calorimetría de circuito

abierto no se usan y únicamente se mide la ingesta de alimento periódica de 24 h y el peso corporal. Se usan tres grupos de ratas, recibiendo el primer grupo una dosis subcutánea de solución salina (0,5 ml) aproximadamente 15 minutos antes de la dosis oral de vehículo, recibiendo el segundo grupo una dosis subcutánea de solución salina (0,5 ml) aproximadamente 15 minutos antes de la dosis oral del compuesto de ensayo en vehículo y recibiendo el tercer grupo una inyección subcutánea de un antagonista del receptor de 5-HT_{2C} selectivo, 6-cloro-5-metil-N-{2-[(2-metilpiridin-3-il-oxi) piridin-5-il]aminocarbonil}-2,3-dihidroindol (3 mg/kg, en ciclodextrina al 35%, 0,5 ml), aproximadamente 15 minutos antes de la dosis oral del compuesto de ensayo en vehículo.

Ensayo de alimentación crónica: A entre aproximadamente 08:00 h y 10:00 h el día uno del ensayo, pesar y dosificar por vía oral a cada rata con vehículo o compuesto de ensayo y devolver al animal a su jaula de alojamiento, con acceso libre a alimento (pesado previamente) y agua. Para cada uno de los días 2-15, a entre aproximadamente 08:00 h y 10:00 h, medir el peso corporal de la rata y el peso del alimento consumido en el último período de 24 h y administrar diariamente dosis oral del compuesto de ensayo o vehículo. En los días -2 y 15 medir la masa grasa total y la masa magra mediante resonancia magnética nuclear (NMR) usando un sistema EchoMRI™ (Echo Medical Systems, Houston, Texas). (Véase Frank C. Tinsley, Gersh Z. Taicher y Mark L. Heiman, "Evaluation of a New Quantitative Magnetic Resonance (QMR) Method for Mouse Whole Body Composition Analysis", Obesity Research, presentado el 1 de mayo de 2003).

Los compuestos representativos de la presente invención se ensayan en ensayos de alimentación aguda y crónica básicamente como se ha descrito anteriormente. En los ensayos agudos, se observa que los compuestos reducen significativamente la ingesta de alimento de 24 h, efecto que se bloquea mediante la administración previa del antagonista del receptor de 5-HT_{2C}. Los compuestos también se observa que reducen de forma dependiente de la dosis el CR sin cambiar significativamente el gasto energético durante el fotoperíodo de luz. Por tanto se observa que los compuestos reducen la ingesta calórica y aumentan la proporción de combustible que se obtiene a partir de la utilización de grasa, sin cambiar significativamente el índice metabólico en reposo. En el ensayo crónico, se observa que los compuestos reducen significativamente la ingesta de alimento acumulativa y el cambio de peso corporal acumulativo de una manera dependiente de la dosis en comparación con los animales de control. La reducción en el peso corporal se observa que se debe a la pérdida de tejido adiposo mientras que la masa corporal magra no cambia.

La capacidad de los agonistas del receptor de 5-HT_{2C} de la presente invención de tratar trastorno obsesivo/compulsivo se demuestra mediante ensayo en una diversidad de ensayos *in vivo* de la forma siguiente:

Ensayo de entierro de canica

El entierro de canica en ratones se ha usado para modelar trastornos de ansiedad incluyendo trastornos obsesivos compulsivos (OCD) debido a estudio etológico del comportamiento (por ejemplo, Gyertyan I. "Analysis of the marble burying response: Marbles serve to measure digging rather than evoke burying", Behavioural Pharmacology 6: 24-31, (1995)) y debido a los efectos farmacológicos de patrones clínicos (consúltese, Njung'E K. Handley SL. "Evaluation of marble-burying behavior as a model of anxiety", Pharmacology, Biochemistry & Behavior. 38: 63-67, (1991)); Borsini F., Podhorna J. y Marazziti, D. "Do animal models of anxiety predict anxiolytic effects of antidepressants?", Psychopharmacology 163: 121-141, (2002)). Por tanto, los fármacos usados en el tratamiento de ansiedad generalizada en seres humanos (por ejemplo, benzodiazepinas) así como también los compuestos usados para tratar OCD (por ejemplo, SSRI, como fluoxetina) disminuyen el entierro.

Alojar ratones NIH Swiss macho sin tratar experimentalmente (Harlan Sprague-Dawley, Indianapolis, IN) que pesan entre 28-35 g, en grupos de 12 durante al menos tres días antes de ensayo en un terrario con ciclos de luz y oscuridad de 12 h. Conducir los experimentos durante el ciclo de luz en una sala de ensayo experimental con poca luz. Dosificar los ratones con vehículo o compuesto de ensayo y, después de un intervalo de pretratamiento especificado (en general 30 min), colocar cada ratón individualmente en un rodillo giratorio (Ugo Basile 7650) funcionando a una velocidad de 6 revoluciones/min y observar las caídas. Después de 2 min en el rodillo giratorio, colocar los ratones individualmente en una cuba de plástico de 17 x 28 x 12 cm de alto con 5 mm de aserrín en el suelo que se cubren con 20 canicas azules (1,5 cm de diámetro) colocadas en el centro. Después de 30 min, contar el número de canicas enterradas (cubiertas 2/3 con aserrín). Evaluar el efecto del compuesto de ensayo sobre el entierro de canicas con el ensayo de Dunnett y el efecto sobre el rendimiento en rodillo giratorio mediante el ensayo exacto de Fisher.

Los compuestos convencionales clínicamente eficaces suprimen el entierro de canica a dosis que están desprovistas de efectos que alteran la función motora medida en el rodillo giratorio. La eficacia *in vivo* de los compuestos de 5HT_{2C} en el receptor de 5HT_{2C} se confirma mediante la prevención de efectos de los agonistas de 5HT_{2C} sobre el entierro de canica mediante la co-administración del antagonista del receptor de 5HT_{2C}, 6-cloro-5-metil-N-{ 2 -[(2-metil-piridin-3-il-oxi) piridin-5-il]aminocarbonil} -2,3-dihidroindol.

Los compuestos representativos de la presente invención se ensayan en el ensayo de entierro de canica básicamente como se ha descrito y se observa de forma sorprendente que reducen el comportamiento de entierro en los ratones de ensayo. La reducción del comportamiento de entierro se observa que se bloquea mediante la co-administración del antagonista de 5-HT_{2C}. A diferencia de los compuestos de la presente invención, el compuesto

ansiolítico clordiazepóxido y el compuesto antipsicótico clorpromazina reducen el entierro de canica únicamente a dosis que también alteran el comportamiento en rodillo giratorio.

Trituración de nido

5 Los ratones construirán de forma natural nidos de material disponible en su entorno de vida. Debido a que este comportamiento es de naturaleza obsesiva, se ha usado para el modelo de OCD (Xia Li, Denise Morrow y Jeffrey M. Witkin, "Decreases in nestlet shredding of mice by serotonin uptake inhibitors: comparison with marble burying", Psychopharmacology, presentado el 14 de julio de 2003). Alojarse ratones NIH Swiss macho sin tratar experimentalmente (Harlan Sprague-Dawley, Indianápolis, IN) que pesan entre 28-35 g en grupos de 12 durante al menos tres días antes de ensayo en un terrario con un ciclo de luz/oscuridad de 12 h. Conducir los experimentos durante el ciclo de luz en una sala experimental con iluminación fluorescente superior normal. Dosificar los ratones con vehículo o compuesto de ensayo y después de un intervalo de pretratamiento especificado (en general 30 min), colocar los ratones individualmente en una cuba de plástico de 17 x 28 x 12 cm de alto con aproximadamente 5 mm de aserrín en el suelo junto con una almohadilla de gasa multicapa pesada previamente (cuadrado de 51 mm). Después de 30 min, pesar el resto de la almohadilla de gasa no retirada por el ratón. Determinar el peso de la gasa usada para la construcción de nido mediante sustracción. Comparar los resultados para ratones tratados con compuesto de ensayo con los resultados para ratones tratados con control de vehículo con ensayo de Dunnett.

20 Los compuestos convencionales de tratamiento de OCD clínicamente eficaces suprimen la trituración de nido a dosis que están desprovistas de efectos de alteración de fusiones motoras medidos por el ensayo de rodillo giratorio. La eficacia *in vivo* de compuestos de 5HT_{2C} en el receptor de 5HT_{2C} se confirma mediante la prevención de efectos de los agonistas de 5HT_{2C} sobre la trituración de nido mediante la co-administración del antagonista del receptor de 5HT_{2C}, 6-cloro-5-metil-N-{2-[(2-metil-piridin-3-il-oxi) piridin-5-il]aminocarbonil}-2,3-dihidroindol.

Los compuestos representativos de la presente invención se ensayan básicamente como se ha descrito anteriormente y se observa sorprendentemente que suprimen la trituración de nido a dosis que están desprovistas de efectos que alteran las funciones motoras medidas mediante el ensayo del rodillo giratorio.

25 Al contrario de los compuestos de la presente invención, el ansiolítico clordiazepóxido y el estimulante psicomotor d-anfetamina reducen la trituración de nido únicamente a dosis que producen efectos secundarios motores (depresión o estimulación, respectivamente).

Polidipsia inducida por horario

30 Ratas privadas de comida expuestas a presentaciones intermitentes de alimento beberán cantidades de agua que se encuentran muy por encima de su ingesta diaria normal y por encima de su ingesta cuando se proporciona todo su alimento en una sola vez. (Falk JL. "Production of polydipsia in normal rats by an intermittent food schedule", Science 133: 195-196, (1961)). Este comportamiento excesivo es persistente y se ha usado para modelar OCD.

35 Mantener ratas Wistar en una dieta restringida de alimentos (para mantener el 85% de peso de alimentación libre), pero con acceso libre a agua. Entrenar a las ratas en una cámara de ensayo de comportamiento para que empujen una palanca para recibir un gránulo de alimento bajo un horario de intervalo fijo, de forma que las ratas se recompensan con un gránulo de alimento de 45 mg la primera vez que presionan una palanca después de que ha pasado un intervalo de 120 segundos. Posteriormente el intervalo fijo se restablece a 120 segundos y el procedimiento se repite. Por tanto, durante una sesión de ensayo de 90 min las ratas pueden ganar un máximo de 45 gránulos. La cámara de comportamiento también está provista de una botella de agua que se pesa antes y después de la sesión para determinar la cantidad de agua consumida.

45 Administrar los compuestos de ensayo los martes y viernes. Determinar los comportamientos de día de control los jueves. Administrar compuestos por vía oral 60 min antes del inicio de una sesión de ensayo o por vía subcutánea 20 min antes del comienzo de una sesión de ensayo. Comparar los índices de presión de palanca y consumo de agua para el comportamiento de cada animal durante las sesiones después del tratamiento de compuesto de ensayo con el comportamiento de ese animal durante las sesiones de control, expresado como un porcentaje del índice de control. Promediar el porcentaje individual de los índices de control para cada dosis y calcular el error típico de la media.

50 Los compuestos convencionales de tratamiento de OCD clínicamente eficaces (por ejemplo, clomipramina, fluoxetina) suprimen la polidipsia inducida por horario sin producir cambios notables en los patrones motores, ingesta de alimento o comportamiento al día siguiente. La eficacia *in vivo* de compuestos de 5HT_{2C} en el receptor de 5HT_{2C} se confirma mediante la prevención de los efectos de los agonistas de 5HT_{2C} sobre la bebida excesiva mediante co-administración del antagonista del receptor de 5-HT_{2C}, 6-cloro-5-metil-N-{2-[(2-metil-piridin-3-il-oxi) piridin-5-il]aminocarbonil}-2,3-dihidroindol.

55 Los compuestos representativos de la presente invención se ensayan en el ensayo de polidipsia inducida por horario básicamente como se ha descrito anteriormente y se observa de forma sorprendente que suprimen la polidipsia inducida por horario sin producir cambios notables en patrones motores, ingesta de alimento o comportamiento al día siguiente. La supresión del comportamiento se bloquea mediante la co-administración del antagonista de 5-HT_{2C}.

A diferencia de los compuestos de la presente invención, el estimulante psicomotor d-anfetamina reduce la bebida excesiva únicamente a dosis estimulantes del comportamiento y estos efectos no se evitan mediante el antagonista del receptor de 5HT_{2C}.

5 Aunque es posible administrar compuestos empleados en los procedimientos de la presente invención directamente sin ninguna formulación, los compuestos habitualmente se administran en forma de composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Estas composiciones se pueden administrar mediante una diversidad de rutas incluyendo oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular e intranasal. Los compuestos
10 empleados en los procedimientos de la presente invención son eficaces como composiciones tanto inyectables como orales. Tales composiciones se preparan de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica. Véase, por ejemplo, Remington Pharmaceutical Sciences, (16^a ed. 1980).

En la preparación de las composiciones empleadas en la presente invención el ingrediente activo se mezcla habitualmente con al menos un excipiente, diluido por al menos un excipiente o encerrado dentro de un vehículo de este tipo que puede estar en forma de una cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como
15 un diluyente, el mismo puede ser un material sólido, semi-sólido o líquido, que actúa como un vehículo, transportador o medio para el ingrediente activo. Por tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, grageas, bolsitas, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen por ejemplo hasta el 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blandas y duras, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos
20 envasados estériles.

En la preparación de una formulación, puede ser necesario moler el compuesto para proporcionar el tamaño de partícula apropiado antes de combinarlo con otros ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, de forma ordinaria se muele hasta un tamaño de partícula de menos de 200 de malla. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula normalmente se ajusta moliéndolo para proporcionar una
25 distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, aproximadamente 40 de malla.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábica, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metil celulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes
30 y de suspensión; agentes conservantes tales como metil y propilhidroxibenzoatos; agentes edulcorantes y agentes saporíferos. Las composiciones de la invención se pueden formular de forma de proporcionar liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica.

Las composiciones se formulan preferentemente en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosificación desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 100 mg, más habitualmente de
35 aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 30 mg, del principio activo. La expresión "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente separadas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

Los compuestos son en general eficaces a lo largo de un intervalo de dosificación amplio. Por ejemplo, las dosificaciones por día caen normalmente dentro del intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 30 mg/kg. En el tratamiento de seres humanos adultos, el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 15 mg/kg/día, en dosis única o dividida, es especialmente preferido. Sin embargo, se apreciará que la cantidad del compuesto administrado realmente estará determinada por un médico, a la luz de las circunstancias pertinentes,
45 incluyendo la afección que se tiene que tratar, la vía de administración elegida, el compuesto o compuestos reales administrados, la edad, peso y respuesta del paciente individual y la gravedad de los síntomas del paciente y por lo tanto los intervalos de dosificación anteriores no tienen por objeto limitar el alcance de la invención de ninguna manera. En algunos casos niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados, aunque en otros casos se pueden emplear dosis aún mayores.

Otra formulación preferida empleada en los procedimientos de la presente invención emplea dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Tales parches transdérmicos se pueden usar para proporcionar infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. La construcción y uso de parches transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos se conoce bien en la técnica. Véase, por ejemplo, Patente de Estados Unidos 5.023.252, expedida el 11 de junio de 1991, incorporada por referencia en el
50 presente documento. Tales parches se pueden construir para administración continua, pulsátil o bajo demanda de agentes farmacéuticos.

En algunas circunstancias, será deseable o necesario introducir la composición farmacéutica en el cerebro, bien directamente o indirectamente. Las técnicas directas habitualmente implican la colocación de un catéter de administración de fármaco en el sistema ventricular del huésped para evitar la barrera hematoencefálica. Un sistema

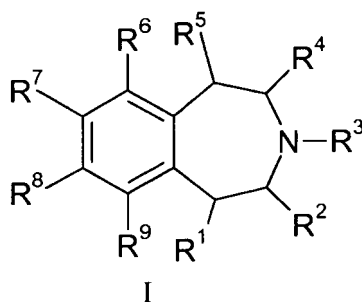
de administración implantable de este tipo, usado para el transporte de factores biológicos a regiones anatómicas específicas del organismo, se describe en la Patente de Estados Unidos N° 5.011.472, expedida el 30 de abril 1991, que se incorpora por referencia en el presente documento.

5 Las técnicas indirectas, que se prefieren de forma general, habitualmente implican la formulación de las composiciones para proporcionar latencia del fármaco mediante la conversión de fármacos hidrófilos en fármacos o profármacos solubles en lípidos. La latencia se consigue en general a través del bloqueo de los grupos hidroxilo, carbonilo, sulfato y de amina primaria presentes en el fármaco para volver al fármaco más soluble en lípido y susceptible de transporte a través de la barrera hematoencefálica. Como alternativa, la administración de fármacos hidrófilos se puede potenciar mediante la infusión intraarterial de soluciones hipertónicas que pueden abrir de forma transitoria la barrera hematoencefálica.

10 El tipo de formulación empleado para la administración de los compuestos empleados en los procedimientos de la presente invención puede estar determinado por el compuesto particular empleado, el tipo de perfil de farmacocinética deseado de la vía de administración y el estado del paciente.

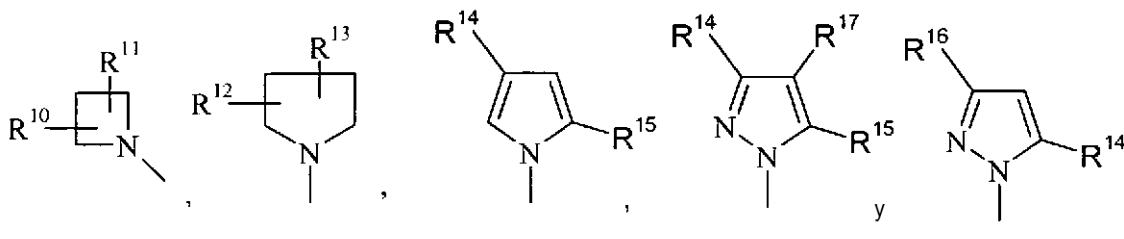
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



en la que:

- 5 R¹ es hidrógeno;
 R², R³ y R⁴ son hidrógeno;
 R⁵ es hidrógeno;
 R⁶ es seleccionado entre el grupo que consiste en



- 10 R⁷ es hidrógeno, halo, ciano, alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes de flúor, alqueno (C₂-C₆) opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes de flúor, cicloalquilo (C₃-C₇), alcoxi (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes de flúor o alquiltio (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes de flúor;
 15 R⁸ es hidrógeno, halo, ciano, -SCF₃ o hidroxil;
 R⁹ es hidrógeno, halo, ciano, -CF₃, -SCF₃, hidroxil o alcoxi (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes de flúor;
 R¹⁰ es hidrógeno, 3-hidroxil, alquilo (C₁-C₅) opcionalmente sustituido con 1-6 grupos flúor, Ph¹-alquilo (C₀-C₃) o Ar¹-alquilo (C₀-C₃);
 20 R¹¹ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con 1-5 grupos flúor;
 R¹² es hidrógeno, alquilo (C₁-C₅) opcionalmente sustituido con 1-6 grupos flúor, Ph¹-alquilo (C₀-C₃) o Ar¹-alquilo (C₀-C₃);
 R¹³ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con 1-5 grupos flúor;
 R¹⁴ es hidrógeno, metilo o -CF₃;
 R¹⁵ es alquilo (C₁-C₅), -CF₃, Ph¹ o Ar²;
 25 R¹⁶ es Ph¹-alquilo (C₁-C₃) o Ph¹-S-CH₂-;
 R¹⁷ es hidrógeno, halo, o metilo, con la condición de que R¹⁷ sea hidrógeno cuando R¹⁵ sea Ph¹ o Ar²;
 Ph¹ es fenilo opcionalmente sustituido con

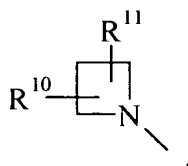
- 30 a) 1 a 5 sustituyentes de flúor;
 b) 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, ciano, metilo, hidroxil y metoxil; o
 c) -CF₃ y opcionalmente sustituido adicionalmente con 1 o 2 sustituyentes de flúor;

Ar¹ es tienilo o piridilo opcionalmente sustituido con

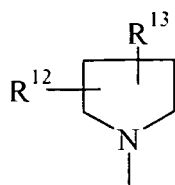
- 35 a) 1 a 3 sustituyentes de flúor; o
 b) 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, ciano y metilo;
 Ar² es furilo, tienilo o piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, ciano y metilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

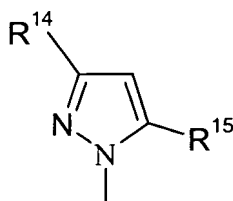
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁶ es



5 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁶ es



4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁶ es



10 R¹⁴ es hidrógeno o metilo y R¹⁵ es alquilo (C₁-C₅), Ph¹ o Ar².

5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un principio activo en asociación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de obesidad en mamíferos.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de trastorno obsesivo/compulsivo en mamíferos.

20 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de depresión en animales.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de ansiedad en mamíferos.

25 11. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en el que el mamífero es un ser humano.