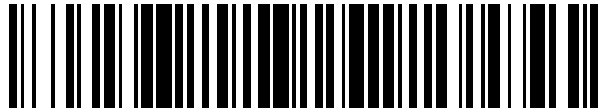


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 460 018**

51 Int. Cl.:

**C07D 223/16** (2006.01)

**C07D 405/12** (2006.01)

**A61K 31/55** (2006.01)

**A61P 7/00** (2006.01)

**A61P 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.06.2008 E 11172828 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.03.2014 EP 2374797**

54 Título: **Derivados de benzacepina útiles como antagonistas de la vasopresina**

30 Prioridad:

**26.06.2007 JP 2007167207**

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

**13.05.2014**

73 Titular/es:

**OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)  
9, Kanda-Tsukasacho 2-chome  
Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535 , JP**

72 Inventor/es:

**KONDO, KAZUMI;  
MENJO, YASUHIRO;  
TOMOYASU, TAKAHIRO;  
MIYAMURA, SHIN;  
TOMOHIRA, YUSO;  
MATSUDA, TAKAKUNI;  
YAMADA, KEIGO y  
KATO, YUSUKE**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

**ES 2 460 018 T3**

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

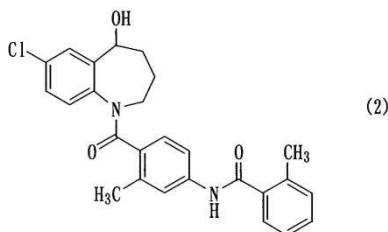
## DESCRIPCIÓN

Derivados de benzacepina útiles como antagonistas de la vasopresina.

5 La presente invención se refiere a un nuevo compuesto de benzacepina y a una preparación farmacéutica.

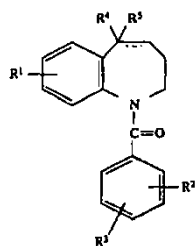
## Antecedentes de la técnica

10 El tolvaptán, representado por la fórmula (2) a continuación, es un compuesto conocido y se da a conocer en, por ejemplo, la patente US nº 5.258.510 (Ejemplo nº 1.199).



15 Es conocido que el tolvaptán resulta útil como antagonista de la vasopresina, presentando una eficacia acuárética (Circulation 107:2690-2696, 2003). Sin embargo, debido a su baja solubilidad en agua, el tolvaptán adolece de problemas debido a que resulta pobremente absorbido por el tracto gastrointestinal y sus formas de dosificación y vías de administración son limitadas. Desde el punto de vista del tratamiento médico, se desea el desarrollo de un nuevo fármaco que pueda mantener durante un periodo de tiempo prolongado el nivel en sangre de tolvaptán, permitiendo producir los efectos farmacéuticos deseados.

20 El documento US 5.622.947 A se refiere a antagonistas de la vasopresina y la oxitocina que contienen, como principio activo, un compuesto benzoheterocíclico, representado por la fórmula general siguiente:



25 **Exposición de la invención**

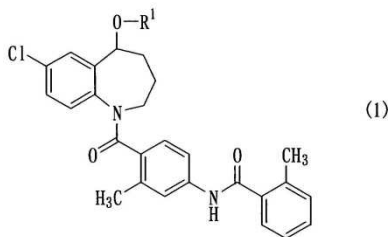
Un objetivo de la presente invención consiste en proporcionar un nuevo compuesto de benzacepina que presente unas propiedades excelentes, tales como el mantenimiento del nivel en sangre de tolvaptán, durante un periodo de tiempo prolongado, permitiendo proporcionar los efectos farmacéuticos deseados.

30 Se han llevado a cabo investigaciones exhaustivas para superar el problema mencionado anteriormente y a partir de las mismas se ha descubierto que los compuestos de benzacepina representados por la fórmula general (1) presentan excelentes propiedades, tales como el mantenimiento de efectos farmacéuticos del principio activo tolvaptán durante un periodo de tiempo prolongado en el cuerpo. La presente invención se ha llevado a cabo basándose en los resultados mencionados anteriormente.

35 La presente invención proporciona los compuestos de benzacepina siguientes, y preparaciones farmacéuticas que contienen los compuestos mostrados en los ítems 1 a 3, a continuación.

40

Ítem 1. Compuesto de benzacepina representado por la fórmula general (1).



5 en la que R<sup>1</sup> es un grupo de (1-5):

(1-5) un grupo –CO-R<sup>8</sup> en el que R<sup>8</sup> es (8-1) un grupo alquilo opcionalmente sustituido con un átomo de , un grupo alcanoiloxi inferior, o un grupo fenilo (sustituido con un grupo dihidroxi fosforiloxi en el que los grupos hidroxilo están opcionalmente sustituidos con grupos bencilo, y un grupo alquilo inferior), (8-2) un grupo alcoxi inferior sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alcanoiloxi inferior, o un grupo dihidroxifosforiloxi, (8-3) un grupo piridilo, o (8-4) un grupo alcoxifenilo inferior;

15 Ítem 2. Compuesto según el ítem 1, en el que, en la fórmula (1), R<sup>1</sup> es un grupo –CO-R<sup>8</sup> en el que R<sup>8</sup> es un grupo alquilo; o una sal del mismo.

Ítem 3. Preparación farmacéutica que comprende el compuesto de benzacepina según el ítem 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un diluyente y/o portador farmacológicamente aceptable.

20 Ítem 4. Preparación farmacéutica según el ítem 3 que se utiliza como vasodilatador, fármaco hipotensor, agente acuarético o inhibidor de la agregación plaquetaria.

A continuación se proporcionan unos ejemplos específicos de grupos de fórmula general (1).

25 En la presente memoria, el término "inferior" se refiere a "C<sub>1-6</sub>", a menos que se indique lo contrario.

Los ejemplos de grupos alcanoiloxi inferior comprenden grupos alcanoiloxi C<sub>2-6</sub> lineales o ramificados, tales como grupo acetiloxi, n-propioniloxi, n-butililoxi, isobutililoxi, n-pentanoiloxi, terc-butilcarboniloxi, y n-hexanoiloxi.

30 Los ejemplos de grupos alcoxi inferior comprenden grupos alcoxi C<sub>1-6</sub> lineales o ramificados, tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi, n-hexiloxi, isohexiloxi, y 3-metilpentiloxi.

35 Los ejemplos de grupos alquilo inferior comprenden grupos alquilo C<sub>1-6</sub> lineales o ramificados, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo, 3-metilpentilo.

Los ejemplos de átomos de halógeno comprenden flúor, cloro, bromo y yodo.

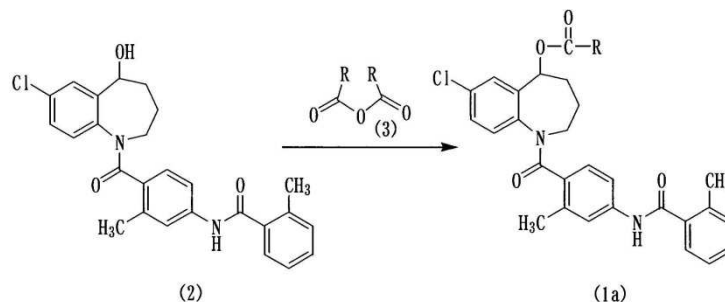
40 Los ejemplos de grupos alcoxifenilo inferior comprenden grupos alcoxifenilo en los que la porción alcoxi es un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> lineal o ramificado, tal como metoxifenilo, etoxifenilo, n-propoxifenilo, isopropoxifenilo, n-butoxifenilo, isobutoxifenilo, terc-butoxifenilo, sec-butoxifenilo, n-pentiloxifenilo, isopentiloxifenilo, neopentiloxifenilo, n-hexiloxifenilo, isohexiloxifenilo, y 3-metilpentiloxifenilo.

45 Los compuestos de benzacepina representados por la fórmula general (1) pueden prepararse mediante diversos métodos; por ejemplo, mediante los procedimientos según los Esquemas de reacción siguientes.

De entre los compuestos de benzacepina representados por la fórmula general (1) o sales de los mismos, el compuesto (1a) en el que r<sup>1</sup> es un grupo de (1-5) anterior puede prepararse a partir de tolvaptán de fórmula (2) según el Esquema de reacción 1, 2 o 3.

50

## Esquema de reacción 1



5 en el que R es  $-R^8$  (en el que  $R^8$  es como se ha definido anteriormente).

Según el procedimiento mostrado en el Esquema de reacción 1, el compuesto (1a) se prepara haciendo reaccionar el compuesto (2) con un anhídrido ácido (3) en presencia o ausencia de un compuesto básico en un solvente adecuado.

10 La cantidad de anhídrido ácido (3) habitualmente es de entre aproximadamente 1 mol y un amplio exceso, y preferentemente de entre 1 y aproximadamente 10 moles, por cada mol de compuesto (2).

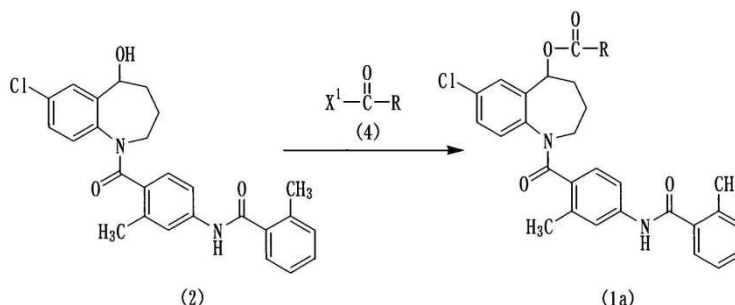
15 El solvente puede ser cualquier solvente conocido que no afecte adversamente a la reacción. Los ejemplos de dichos solventes incluyen éteres, tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, monoglisma y diglisma; hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano y tetracloruro de carbono; ésteres, tales como acetato de etilo; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; solventes polares apróticos, tales como acetonitrilo, dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO) y N-metilpirrolidona (NMP) y solventes mixtos de los mismos.

20 Los ejemplos de compuestos básicos incluyen trietilamina, piridina y similares. La cantidad de compuesto básico habitualmente es de por lo menos aproximadamente 1 mol, y preferentemente de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 moles por cada mol de compuesto (2). Dicho compuesto básico también puede utilizarse a modo de solvente.

25 En caso de hallarse presente un catalizador, tal como 4-dimetilaminopiridina, en el sistema de reacción en la reacción mencionada anteriormente la reacción puede resultar estimulada.

30 La temperatura de reacción de la reacción mencionada anteriormente habitualmente es de entre la temperatura ambiente y  $150^{\circ}\text{C}$ , y preferentemente de entre la temperatura ambiente y  $100^{\circ}\text{C}$ . El tiempo de reacción habitualmente es de entre 15 minutos y 24 horas, preferentemente de entre 30 minutos y 6 horas, y más preferentemente de entre 1 y 3 horas.

## Esquema de reacción 2



en el que R es tal como se ha definido anteriormente y  $X^1$  es un átomo de halógeno.

40 Según el procedimiento mostrado en el Esquema de reacción 2, el compuesto (2) se hace reaccionar con un haluro de ácido (4) en presencia de un compuesto básico en un solvente adecuado con el fin de preparar compuesto (1a).

La cantidad de haluro de ácido (4) habitualmente es de entre aproximadamente 1 mol y un amplio exceso, y preferentemente de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 moles, por cada mol de compuesto (2).

45 El solvente puede ser cualquier solvente conocido que no afecte adversamente a la reacción. Los ejemplos de estos

solventes incluyen éteres, tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, monoglima y diglima; hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano y tetracloruro de carbono; ésteres, tales como acetato de etilo; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; solventes polares apróticos, tales como acetonitrilo, DMF, DMSO y NMP; y solventes mixtos de los mismos.

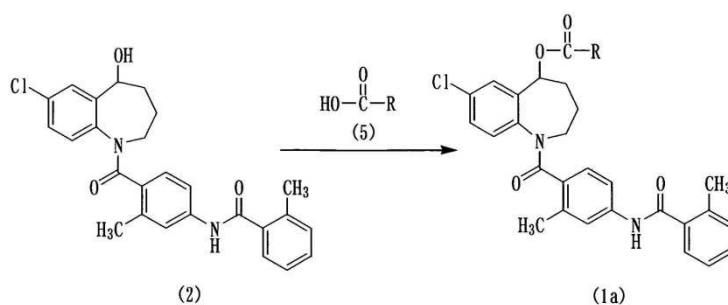
Los ejemplos de compuestos básicos incluyen carbonatos, tales como carbonato sódico, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico y carbonato de cesio; fosfatos, tales como fosfato potásico y fosfato sódico; bases orgánicas, tales como piridina, imidazol, N-etildiisopropilamina, dimetilaminopiridina, trietilamina, trimetilamina, dimetilalanilina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]noneno-5 (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno-7 (DBU) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) y mezclas de los mismos.

La cantidad de compuesto básico habitualmente es de por lo menos aproximadamente 1 mol, y preferentemente de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 moles, por cada mol de compuesto (2). Dicha base orgánica también puede utilizarse a modo de solvente.

En caso de hallarse presente un catalizador, tal como 4-dimetilaminopiridina, en el sistema de reacción de la reacción mencionada anteriormente, la reacción puede resultar estimulada.

La temperatura de la reacción mencionada anteriormente habitualmente es de entre  $-10^{\circ}\text{C}$  y  $100^{\circ}\text{C}$ , y preferentemente de entre  $0^{\circ}\text{C}$  y  $50^{\circ}\text{C}$ , y más preferentemente de entre  $0^{\circ}\text{C}$  y la temperatura ambiente. El tiempo de reacción habitualmente es de entre 15 minutos y 24 horas, preferentemente de entre 30 minutos y 6 horas, y más preferentemente de entre 1 y 3 horas.

Esquema de reacción 3



en el que R es tal como se ha definido anteriormente.

Según el procedimiento mostrado en el Esquema de reacción 3, el compuesto (2) se condensa con un ácido carboxílico (5) en presencia de un activador, con el fin de preparar el compuesto (1a).

La cantidad de ácido carboxílico (5) habitualmente es de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 moles, y preferentemente de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 moles, por cada mol de compuesto (2).

Los ejemplos de activadores incluyen diciclohexilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (WSC), carbonildiimidazol y similares. Estos activadores pueden utilizarse individualmente o en una combinación de dos o más.

La cantidad de activador habitualmente es de por lo menos aproximadamente 1 mol, y preferentemente de entre aproximadamente 1 mol y aproximadamente 5 moles, por cada mol de compuesto (2).

La reacción de condensación habitualmente se lleva a cabo en un solvente adecuado en presencia o en ausencia de un compuesto básico. Los ejemplos de solventes que pueden utilizarse incluyen éteres, tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, monoglima y diglima; hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano y tetracloruro de carbono; ésteres, tales como acetato de etilo; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; solventes polares apróticos, tales como acetonitrilo, DMF, DMSO y NMP, y solventes mixtos de los mismos.

Los ejemplos de compuestos básicos incluyen trietilamina, piridina y similares. La cantidad de compuesto básico habitualmente es de por lo menos aproximadamente 1 mol, y preferentemente de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 moles, por cada mol de compuesto (2). Dicho compuesto básico también puede utilizarse a modo de solvente.

En caso de hallarse un catalizador, tal como 4-dimetilaminopiridina, en el sistema de reacción, la reacción puede

resultar estimulada.

La reacción habitualmente se lleva a cabo a una temperatura de entre aproximadamente -20°C y aproximadamente 100°C, y preferentemente a una temperatura de entre 0°C y la temperatura ambiente. La reacción habitualmente se completa en un periodo de tiempo de entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 90 horas.

Los compuestos representados por la fórmula general (1) de la presente invención y sales de los mismos se incluyen estereoisómeros, isómeros ópticos y solvatos (hidratos, etanolatos, etc.) de los mismos.

Entre los compuestos de benzacepina representados por la fórmula general (1) de la invención, los compuestos que presentan un grupo básico pueden convertirse fácilmente en sales de adición de ácido mediante la reacción de los compuestos con ácidos farmacéuticamente aceptables. Entre los ejemplos de dichas sales se incluyen sales de adición de ácido mediante la reacción de los compuestos con ácidos farmacéuticamente aceptables. Entre los ejemplos de dichas sales se incluyen sales de ácido inorgánico, tales como hidrocloreuro, sulfato, fosfato, hidrobromato, hidroyodato y nitrato; sales de ácido orgánico, tales como acetato, succinato, maleato, fumarato, malato, tartrato, citrato, malonato, metanosulfonato, benzoato, trifluoroacetato, bencenosulfonato, formato y toluenosulfonato; y sales de aminoácido (por ejemplo arginato, aspartato, glutamato, etc.).

Entre los compuestos de benzacepina representados por la fórmula general (1) de la invención, los compuestos que presentan un grupo ácido pueden convertirse fácilmente en sales con una base mediante reacción de los compuestos con compuestos básicos farmacéuticamente aceptables. Entre los ejemplos de dichas sales se incluyen sales metálicas, tales como sales de metal alcalino (por ejemplo sales sódicas, sales potásicas, etc.) y sales de metal alcalino-térreo (por ejemplo sales de calcio, sales de magnesio, etc.); sales amónicas; sales de base orgánica (por ejemplo sales de trimetilamina, sales de trietilamina, sales de piridina, sales de picolina, sales de dicitohexilamina, sales de N,N'-dibenciletilendiamina, sales de tris(hidroximetil)aminometano, etc.), y similares. Entre los ejemplos de compuestos básicos se incluyen hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico, carbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico, y similares.

Dichas sales se encuentran comprendidas dentro del alcance de la presente invención.

Cada uno de los compuestos objetivo que se obtienen según los esquemas de reacción anteriormente indicados puede aislarse y purificarse a partir de la mezcla de reacción mediante, por ejemplo, tras el enfriamiento, someter la mezcla de reacción a procedimientos de aislamiento, tales como filtración, concentración, extracción, etc., con el fin de separar un producto de reacción crudo, seguido de procedimientos convencionales de purificación, tales como la cromatografía de columna, la recristalización, etc.

El compuesto de la presente invención presenta, por ejemplo, antagonismo de la vasopresina, actividad vasodilatadora, actividad hipotensora, actividad de inhibición de la liberación de glucosa del hígado, actividad inhibidora del crecimiento de células mesangiales, actividad acuarética y actividad inhibidora de la agregación plaquetaria. El compuesto resulta útil como vasodilatador, hipotensor, agente acuarético e inhibidor de la agregación plaquetaria, y resulta efectiva en la prevención y tratamiento de la hipertensión, edema (por ejemplo edema cardiaco, edema hepático, edema renal o edema cerebral), hidropesía abdominal, insuficiencia cardiaca (por ejemplo insuficiencia cardiaca severa), disfunción renal, síndrome de secreción inadecuada de vasopresina (SIADH), cirrosis hepática, hiponatremia, hipocalcemia, diabetes, insuficiencia circulatoria, enfermedad renal poliquística (PKD) y similares.

Al administrarse en el cuerpo humano a modo de medicina, el compuesto de la invención puede utilizarse simultánea o separadamente con otros farmacéuticos, tales como los antagonistas de la vasopresina, los inhibidores de la ACE, los agentes  $\beta$ -bloqueantes, los agentes acuaréticos, los antagonistas de la angiotensina II (ARB) y/o la digoxina.

El compuesto de la invención puede utilizarse en forma de una composición farmacéutica general. Dicha composición farmacéutica puede prepararse mediante un método convencional utilizando diluyentes y/o excipientes utilizados comúnmente, tales como rellenos, agentes de extensión, ligantes, humectantes, desintegrantes, surfactantes y lubricantes.

La forma de la composición farmacéutica que contiene el compuesto de la invención puede seleccionarse convenientemente dependiendo del propósito del tratamiento. Los ejemplos de la misma incluyen comprimidos, píldoras, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos, cápsulas, supositorios, inyecciones (soluciones, suspensiones, etc.), pomadas y similares.

Para formar comprimidos, puede utilizarse ampliamente cualquiera de los diversos portadores convencionalmente conocidos de este campo. Los ejemplos de los mismos incluyen excipientes, tales como lactosa, azúcar blanco, cloruro sódico, glucosa, urea, almidón, carbonato cálcico, caolín, celulosa cristalina y ácido silícico; ligantes, tales como agua, etanol, propanol, jarabe simple, soluciones de glucosa, soluciones de almidón, soluciones de gelatina, carboximetilcelulosa, shellac, metilcelulosa, fosfato potásico y polivinilpirrolidona; desintegradores, tales como

almidón seco, alginato sódico, agar en polvo, laminaran en polvo, hidrogenocarbonato sódico, carbonato cálcico, ésteres de ácido graso de polioxietilén-sorbitán, laurilsulfato sódico, monoglicéridos de ácido esteárico, almidón y lactosa; inhibidores de desintegración, tales como azúcar blanco, estearina, manteca de cacao y aceites hidrogenados; agentes de absorción, tales como bases de amonio cuaternario, y laurilsulfato sódico; agentes humectantes, tales como glicerol y almidón; adsorbentes, tales como almidón, lactosa, caolín, bentonita y ácido silícico coloidal; lubricantes, tales como talco purificado, estearatos, ácido bórico en polvo y polietilenglicol, y similares. Además, dichos comprimidos pueden ser comprimidos provistos de un recubrimiento típico según se requiera, por ejemplo comprimidos recubiertos de azúcar, comprimidos encapsulados en gelatina, comprimidos de recubrimiento entérico, comprimidos recubiertos de película, comprimidos de doble capa o multicapa, etc.

Para formar píldoras, puede utilizarse ampliamente cualquiera de los diversos portadores conocidos convencionalmente en este campo. Los ejemplos de los mismos incluyen excipientes, tales como glucosa, lactosa, almidón, manteca de cacao, aceites vegetales hidrogenados, caolín y talco; ligantes, tales como goma arábiga en polvo, tragacanto en polvo, gelatina y etanol; desintegrantes, tales como laminarina y agar, y similares.

Para formar supositorios, puede utilizarse ampliamente cualquiera de los diversos portadores convencionalmente conocidos en este campo. Los ejemplos de los mismos incluyen polietilenglicol, manteca de cacao, alcoholes superiores, ésteres de alcoholes superiores, gelatina, glicéridos semisintéticos y similares.

Pueden prepararse cápsulas según un método convencional mediante la mezcla del compuesto principio activo con diversos portadores, tales como los indicados anteriormente, y el relleno de la mezcla en una cápsula de gelatina dura, cápsula de gelatina blanda, o similar.

Para formar inyecciones, preferentemente se esterilizan y preparan en forma isotónica con la sangre soluciones, emulsiones y suspensiones. Al preparar inyecciones en forma de soluciones, emulsiones y suspensiones, puede utilizarse cualquiera de los diluyentes utilizados comúnmente en este campo. Los ejemplos de dichos diluyentes incluyen agua, soluciones acuosas de ácido láctico, alcohol etílico, propilenglicol, alcohol isoestearílico etoxilado, alcohol isoestearílico polioxilado, ésteres de ácido graso de polioxietilén-sorbitán, y similares. En este caso, pueden incorporarse en la composición farmacéutica agentes isotonicadores, tales como cloruro sódico, glucosa, manitol y glicerol, en una cantidad suficiente para preparar una solución isotónica. También pueden añadirse ajustadores de pH, solubilizadores, tampones, agentes suavizantes y similares.

Otros aditivos, tales como agentes colorantes, conservantes, saborizantes y agentes edulcorantes, y otras medicinas, también pueden añadirse, en caso necesario.

La cantidad de compuesto representado por la fórmula general (1) o sal del mismo en la preparación farmacéutica de la invención no se encuentra particularmente limitada y puede seleccionarse convenientemente de un amplio intervalo. En general, la proporción de compuesto preferentemente es de entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 70% en peso de la preparación farmacéutica.

El modo de administración de la preparación farmacéutica de la invención no se encuentra particularmente limitado y puede administrarse mediante un método adecuado a la forma de la preparación, la edad del paciente, el sexo y otras condiciones, y la gravedad de la enfermedad. Por ejemplo, los comprimidos, píldoras, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos y cápsulas se administran por vía oral. Las inyecciones se administran por vía intravenosa individualmente o en mezclas con líquido de sustitución típico, tal como soluciones de glucosa, soluciones de aminoácidos, o similares, o se administran individualmente por vía intramuscular, intracutánea, subcutánea o intraperitoneal, según resulte necesario.

La dosis de la preparación farmacéutica de la invención convenientemente se selecciona según el régimen de dosificación, la edad del paciente, el sexo y otras condiciones, y la gravedad de la enfermedad. La dosis habitualmente es la suficiente para que el compuesto representado por la fórmula general (1), que es un ingrediente efectivo, se administre en una cantidad de entre 0,001 y 100 mg, y preferentemente de entre 0,001 y 50 mg, por kg de peso corporal y día, en una o más administraciones.

La dosis varía según diversas condiciones. Una dosis inferior a la del intervalo anteriormente indicado puede resultar suficiente, mientras que puede resultar necesaria una dosis superior a la del intervalo anteriormente indicado.

Las patentes, las solicitudes de patente y los documentos mencionados en la presente memoria se incorporan como referencia.

### **Efecto de la invención**

Según la presente invención, puede proporcionarse un nuevo compuesto de benzacepina que presenta excelentes propiedades, tales como el mantenimiento del nivel sanguíneo de tolvaptán durante un periodo de tiempo prolongado, permitiendo proporcionar los efectos farmacéuticos deseados.

Al administrarse en el cuerpo humano, el compuesto (1) de la invención o sal del mismo puede convertirse fácilmente en tolvaptán, que es un principio activo.

Además, el compuesto (1) de la invención o una sal del mismo se cristaliza fácilmente y resulta fácil de manipular. Asimismo, el compuesto (1) de la invención o una sal del mismo presenta una excelente estabilidad química.

Puede proporcionarse una composición que puede proporcionar efectos farmacéuticos equivalentes a los del fármaco útil tolvaptán, en diversas formas mediante la utilización del compuesto (1) de la invención o de una sal del mismo.

### Mejor modo de poner en práctica la invención

Los ejemplos siguientes ilustran la presente invención con mayor detalle.

#### Ejemplo 10

##### **{7-Cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-il}hexadecanoato**

Se añadió cloruro de palmitoilo (1,24 ml, 4,4 mmoles) a una solución en diclorometano (20 ml) de tolvaptán (2,00 g, 4,4 mmoles) y piridina (0,40 ml, 5,0 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secaron sobre sulfato de magnesio. Tras la filtración y concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo), obteniendo de esta manera 2,25 g (74%) de {7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-il}hexadecanoato en forma de sustancia amorfa.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C) δ ppm:

0,85 (3H, t, J=6,8 Hz), 1,15-1,45 (24H, m), 1,55-1,70 (2H, m), 1,75-2,10 (4H, m), 2,37 (6H, s), 2,40-2,50 (2H, m), 3,05-3,55 (1H, m), 3,60-4,30 (1H, m), 5,90-6,00 (1H, m), 6,80-7,05 (2H, m), 7,10-7,45 (7H, m), 7,56 (1H, s), 9,81 (1H, br).

#### Ejemplo 11

##### **{7-Cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-il}cloroacetato**

Se suspendieron tolvaptán (10 g, 22 mmoles) y piridina (2,7 ml, 33 mmoles) en diclorometano (100 ml) y se añadió cloruro de cloroacetilo (2,6 ml, 33 mmoles) gota a gota bajo enfriamiento con hielo. La mezcla obtenida se agitó a temperatura durante 1 hora. Se añadió ácido hidroclicórico 1 N a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con ácido hidroclicórico 1 N y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Tras la filtración y concentración bajo presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=60:40 → 46:54). El producto purificado se concentró bajo presión reducida, obteniendo 12 g de {7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-il}cloroacetato en forma de sólido amorfo blanco.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C) δ ppm:

1,7-2,2 (4H, m), 2,36 (6H, s), 2,6-4,3 (2H, m), 4,44 (2H, s), 5,9-6,0 (1H, m), 6,8-7,1 (2H, m), 7,1-7,3 (3H, m), 7,3-7,5 (4H, m), 7,57 (1H, s), 9,8 (1H, br).

#### Ejemplo 16

##### **4-Clorobutirato de 7-cloro-1-(2-metil-4-(2-metilbenzamido)benzoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-ilo**

Se dispersó tolvaptán (10,0 g, 22,3 mmoles) en diclorometano (100 ml). Se añadió piridina (2,7 ml) al mismo y la mezcla se agitó. Se añadió gradualmente cloruro de ácido 4-clorobutírico (3,74 ml) a la mezcla obtenida y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se vertió el reactante en agua y la mezcla se extrajo con diclorometano, se lavó con solución acuosa de hidrogenosulfato sódico y se secó sobre sulfato de magnesio. Tras la filtración y concentración bajo presión reducida, el residuo resultante se cristalizó con éter dietílico. Los cristales resultantes se recogieron mediante filtración y se secaron, obteniendo 10,7 g de 4-clorobutirato de 7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metilbenzamido)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-ilo en forma de polvos blancos.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,50-2,92 (16H, m), 3,10-4,02 (2,4H, m), 4,70-5,13 (1H, m), 5,86-6,19 (1,2H, m), 6,48-6,68 (1H, m), 6,82-7,82



(8,8H, m).

#### Ejemplo 20

##### 5 **3-[2-(bis-benciloxi-fosforiloxi)-4,6-dimetilfenil]-3-metil-butirato de 7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-ilo**

Se suspendieron en diclorometano (10 ml), tolvaptán (0,63 g), ácido 3-[2-(bis-benciloxi-fosforiloxi)-4,6-dimetilfenil]-3-metilbutírico (0,70 g) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (24 mg, 0,22 mmoles). Se añadió a lo anterior hidrocloreto de N<sup>1</sup>-(etilimino)metileno)-N<sup>3</sup>,N<sup>3</sup>-dimetilpropano-1,3-diamina (WSC) (383 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se seco sobre sulfato sódico anhidro. Tras la filtración y concentración bajo presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=70:30 → 35:65). El producto purificado se concentró bajo presión reducida, obteniendo 0,92 g de 3-[2-(bis-benciloxi-fosforiloxi)-4,6-dimetilfenil]-3-metil-butirato de 7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-ilo en forma de sólido amorfo blanco.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C) δ ppm:

20 1,5-1,9 (7H, m), 2,10 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,6-4,3 (2H, m), 2,91 (2H, d, J=15,3 Hz), 3,13 (2H, d, J=15,3 Hz), 5,11 (2H, s), 5,14 (2H, s), 5,7-5,9 (1H, m), 6,74 (1H, s), 6,75-7,4 (20H, m), 7,54 (1H, s), 9,8 (1H, br).

#### Ejemplo 21

##### 25 **3-(2,4-Dimetil-6-fosfonooxifenil)-3-metilbutirato de 7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-ilo**

Una mezcla de 3-[2-(bis-benciloxi-fosforiloxi)-4,6-dimetilfenil]-3-metilbutirato de 7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-ilo (0,92 g) en acetato de etilo (10 ml) se hidrogenó sobre platino sobre carbono al 5% (100 mg). Se eliminó el catalizador mediante filtración a través de una capa de Celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice (diclorometano:metanol=90:10 → 50:50). El producto purificado se concentró bajo presión reducida y la solución acuosa en acetonitrilo del residuo se liofilizó, obteniendo 0,21 g de 3-(2,4-dimetil-6-fosfonooxi-fenil)-3-metil-butirato de 7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-ilo en forma de sólido amorfo blanco.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C) δ ppm:

40 1,60 (3H, s), 1,61 (3H, s), 1,6-2,0 (4H, m), 2,10 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,42 (3H, s), 2,3-4,2 (2H, m), 2,9-3,4 (2H, m), 5,8-5,9 (1H, m), 6,45 (1H, s), 6,8-6,9 (1H, m), 6,9-7,0 (1H, s), 7,0-7,4 (7H, m), 7,43 (1H, d, J=7,4 Hz), 7,63 (s, 3H), 9,91 (1H, br).

#### Ejemplo 22

##### 45 **{7-Cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-il}carbonato de clorometilo**

Se suspendieron en diclorometano (50 ml), tolvaptán (5,0 g) y piridina (1,1 ml). Se le añadió cloroformato de clorometilo (1,1 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Tras la filtración y concentración bajo presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=70:30 → 50:50). El producto purificado se concentró bajo presión reducida, obteniendo 6,1 g de {7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-il}carbonato de clorometilo en forma de sólido amorfo blanco.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C) δ ppm:

60 1,7-2,2 (4H, m), 2,36 (6H, s), 2,6-5,8 (2H, m), 5,9-6,0 (3H, m), 6,8-7,1 (2H, m), 7,1-7,5 (7H, m), 7,58 (1H, s), 9,8 (1H, br).

#### Ejemplo 23

##### 65 **Yodometilcarbonato de {7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-ilo}**

Se añadieron carbonato de clorometil{7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-

benzo[b]azepín-5-ilo) (3,8 g) y yoduro sódico (5,3 g) a acetona (27 ml) y después la mezcla se calentó bajo reflujo durante 3 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla y los precipitados resultantes se recogieron mediante filtración. Los precipitados se lavaron con agua y se secaron, obteniendo 4,2 g de yodometilcarbonato de {7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-ilo} en forma de polvos ligeramente amarillos.

RMN-<sup>1</sup>H (tolueno-d<sub>6</sub>, 100°C) δ ppm:

1,3-1,8 (4H, m), 2,31 (3H, s), 2,42 (3H, s), 2,7-4,3 (2H, m), 5,48 (2H, d, J=5,1 Hz), 5,53 (2H, d, J=5,1 Hz), 5,5 (1H, m), 6,4-6,8 (3H, m), 6,8-7,2 (6 H, m), 7,2 (1H, m), 7,36 (1H, s).

#### Ejemplo 24

#### Carbonato de acetoximetil {7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-ilo}

Se añadió acetato sódico (300 mg) a una solución en acetonitrilo (5 ml) de yodometilcarbonato de {7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-ilo} y después la mezcla se calentó bajo reflujo durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y la sustancia insoluble se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=71:29 → 30:70). El producto purificado se concentró bajo presión reducida. La solución acuosa de acetonitrilo del residuo se liofilizó, obteniendo 6,1 g de carbonato de acetoximetil {7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepín-5-ilo} en forma de sólido amorfo blanco.

RMN-<sup>1</sup>H (tolueno-d<sub>6</sub>, 100°C) δ ppm:

1,3-1,8 (4H, m), 1,6 (3H, s), 2,3 (3 H, s), 2,4 (3H, s), 2,7-4,4 (2H, m), 5,6 (2H, dd, J=5,5Hz, 10,4Hz), 5,6-5,9 (1H, m), 6,5 (1H, d, J=8,4Hz), 6,6 (1H, br), 6,7 (1H, dd, J=2,3, 8,4Hz), 6,8-7,2 (5H, m), 7,3 1H, d, J=2,1Hz), 7,4 (1H, 1,6Hz)

#### Ejemplo 27

#### 5-Acetoximetoxi-7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina

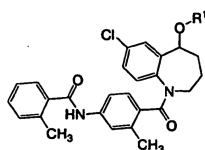
Se disolvió 7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-5-metilmetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina (509 mg, 1,0 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml). Se le añadió cloruro sulfúrico (0,12 ml, 1,5 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla obtenida se concentró bajo presión reducida y se añadieron acetonitrilo (10 ml), acetato sódico (246 mg, 2,0 mmoles) y yoduro sódico (450 mg, 3,0 mmoles) al residuo, y después la mezcla se calentó bajo reflujo durante 1 hora. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo a lo anterior y se eliminó la sustancia insoluble mediante filtración. Se concentró el filtrado bajo presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía flash de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=65:35 → 50:50). El producto purificado se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en acetonitrilo acuoso. Tras la concentración a temperatura ambiente bajo presión reducida, los precipitados resultantes se recogieron mediante filtración y se secaron, obteniendo 280 mg de 5-acetoximetoxi-7-cloro-1-[2-metil-4-(2-metil-benzoilamino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina en forma de polvos blancos.

RMN-<sup>1</sup>H (tolueno-d<sub>8</sub>, 100°C) δ ppm:

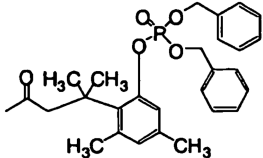
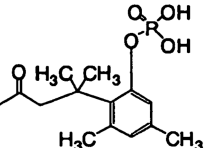
1,3-1,9 (7H, m), 2,32 (3H, s), 2,41 (3H, s), 2,8-4,1 (2H, m), 4,6-4,8 (1H, m), 5,17 (2H, s), 6,4-6,8 (3H, m), 6,8-7,3 (6H, m), 7,39 (1H, s).

La Tabla 1 muestra las fórmulas químicas de los compuestos obtenidos en los ejemplos 10, 11, 16, 20 a 24, y 27.

Tabla 1



Ejemplo	R <sup>1</sup>	Sal
10	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CH <sub>3</sub>	-
11	-COCH <sub>2</sub> Cl	-

Ejemplo	R <sup>1</sup>	Sal
16	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Cl	-
20		-
21		-
22	-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	-
23	-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> I	-
24	-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>	-
27	-CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>	-

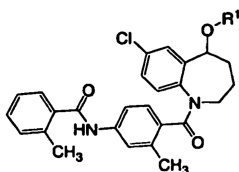
**Ejemplos 40, 45 a 52, 68, 69, 92 y 93.**

5 Los compuestos de los Ejemplos 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 68, 92, 69 y 93 siguientes se prepararon del mismo modo que en el ejemplo 10, anteriormente, utilizando las materias primas correspondientes.

El compuesto del Ejemplo 40 siguiente se preparó del mismo modo que en el Ejemplo 24, anteriormente, utilizando las materias primas correspondientes.

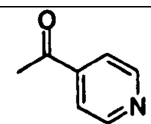
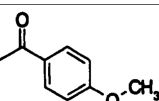
10 La Tabla 2 muestra las fórmulas químicas y propiedades físicas, tales como la RMN y la EM de los compuestos obtenidos en los Ejemplos 40, 45 a 52, 68, 69, 92 y 93.

Tabla 2



15

Ejemplo	R <sup>1</sup>	RMN	MS	Sal
40	-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OPO(OH) <sub>2</sub>	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ) dppm: 1,3-2,1 (4H, m), 22-2,4 (6H, m), 20-4,0 (2H, m), 5,3-6,6 (2H, m), 5,7-6,0 (1H, m), 6,4-7,7 (10H, m), 10,0 (1H, br).	603	-
45	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) dppm: 0,73-0,97 (3H, m), 1,11-2,59 (26,7H, m), 2,68-2,89 (1H, m), 2,98-3,97 (0,3H, m), 4,70-5,15 (1H, m), 5,85-6,17 (1,2H, m), 6,46-6,67 (1H, m), 6,84-7,68 (8,8H, m).	-	-
46	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) dppm: 0,80-0,93 (3H, m), 1,13-2,62 (30,7H, m), 2,70-2,92 (1H, m), 2,99-3,95 (0,3H, m), 4,70-5,14 (1 H, m), 5,84-6,16 (1,2H, m), 6,44-6,66 (1 H, m), 6,85-7,78 (8,8H, m).	-	-
47	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CH <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) dppm: 0,79-0,95 (3H, m), 1,10-2,63 (34,7H, m), 2,71-2,93 (1H, m), 2,98-4,03 (0,3H, m), 4,72-5,13 (1H, m), 5,88-6,16 (1,2H, m), 6,47-6,67 (1H, m), 6,86-7,74 (8,8H, m).	-	-
48	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> CH <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) dppm: 0,88 (3H, t, J = 6,6 Hz), 1,15-1,50 (28H, m), 1,60-1,95 (4H, m), 2,05-2,60 (9H, m), 2,75-2,95 (1H, m), 4,75-5,10 (1H, m), 5,85-6,10 (1H, m), 6,50-6,65 (1H, m), 6,85-7,05 (3H, m), 7,15-7,75 (8H, m).	714	-
49	-(CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>18</sub> CH <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) dppm : 0,88 (3H, t, J=6,7 Hz), 1,15-1,50 (32H, m), 1,60-2,00 (4H, m), 2,05-2,60 (9H, m), 2,75-2,95 (1H, m), 4,70-5,10 (1H, m), 5,85-6,10 (1H, m), 6,45-6,65 (1H, m), 6,85-7,10 (3H, m), 7,15-7,75 (8H, m).	742	-
50	-COC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) dppm : 1,03 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,6-1,8 (4H, m), 2,0-2,5 (4H, m), 2,43 (3H, s), 2,45 (3H, s), 2,81 (1H, t, J = 11,6 Hz), 4,7-5,1 (1H, m), 5,9-6,1 (1H, m), 6,5-6,6 (1H, m), 6,9-7,9 (9H, m).	519	-

Ejemplo	R <sup>1</sup>	RMN	MS	Sal
51	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) dppm : 0,8-1,0 (3H, m), 1,2-1,4 (2H, m), 1,6-1,9 (4H, m), 2,1-2,6 (4H, m), 2,44 (3H, s), 2,46 (3H, s), 2,81 (1H, t, J = 11,5Hz), 4,7-5,1 (1H, m), 5,8-6,1 (1H, m), 6,4-6,6 (1H, m), 6,9-7,7 (9H, m).	547	-
52	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) dppm : 0,8-1,0 (3H, m), 1,2-1,5 (8H, m), 1,6-1,9 (4H, m), 2,0-2,5 (4H, m), 2,42 (3H, s), 2,44 (3H, s), 2,80 (1H, t, J = 11,5Hz), 4,7-5,1 (1H, m), 5,9-6,1 (1H, m), 6,5-6,6 (1H, m), 6,9-8,0 (9H, m).	575	-
68	-COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) dppm : 1,40-263 (19,6H, m), 2,68-2,93 (1H, m), 3,02-4,03 (0,4H, m), 4,71-5,13 (1H, m), 5,88-6,15 (12H, m), 6,45-6,68 (1H, m), 6,82-7,78 (8,8H, m).	576	-
69	-COCH <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) -dppm : 1,63-1,96 (2H, m), 2,03-2,36 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,39-2,69 (6,6H, m), 2,72-2,95 (1H, m), 3,09-3,89 (0,4H, m), 4,70-5,16 (1H, m), 5,84-6,18 (12H, m), 6,48-6,67 (1H, m), 6,83-7,76 (8,8H, m).	-	-
92		<sup>1</sup> H-RMN (DMSO-d <sub>6</sub> ) dppm : 1,8-2,1 (4H, m), 2,36 (3H,s), 2,37 (3H,s), 2,8-4,3 (2H,m), 6,2-6,3 (1H,m), 6,8-7,1 (2H, m), 7,1-7,5 (7H, m), 7,58 (1H, s), 7,93 (2H, d, J=5,8Hz), 8,82 (2H, d, J=5,8Hz), 9,82 (1H, br).	554	Hidrocloruro
93		<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) dppm: 1,77-200 (2H, m), 2,10-2,67 (6,6H, m), 2,78-3,00 (1H, m), 3,07-4,04 (3,4H, m), 4,75-524 (1H, m), 6,02-7,77 (12,6H, m), 7,97-824 (2,4H, m).	-	-

#### Ejemplo de ensayo 1

Los compuestos obtenidos en los Ejemplos 50 y 52 se utilizaron a modo de compuestos de ensayo.

- 5 Cada compuesto de ensayo (Ejemplos 50 y 52), equivalente a 10 mg de tolvaptán e hipromelosa (125 mg) se suspendió en 25 ml de agua para inyección en un mortero de porcelana, con el fin de obtener de esta manera una suspensión equivalente a 0,4 mg de tolvaptán por ml de suspensión.
- 10 Se suspendieron en 50 ml de agua para inyección en un mortero de porcelana tolvaptán en polvo seco por pulverización equivalente a 60 mg de tolvaptán, que se había preparado de modo similar al indicado en el Ejemplo 3 de la publicación de patente japonesa no examinada n° 1999-21241. Esta suspensión se diluyó tres veces con agua para inyección, preparando una suspensión de polvos secos por pulverización equivalente a 0,4 mg de tolvaptán por ml de suspensión.
- 15 Se llevaron a cabo los ensayos siguientes con el fin de examinar las propiedades de absorción oral de cada suspensión. A modo de animales de ensayo se utilizaron ratas macho (peso corporal: aproximadamente 180 g) que habían sido privadas de alimento durante aproximadamente 18 horas. Se administró cada una de las suspensiones mencionada anteriormente mediante administración oral forzada utilizando una sonda para administración oral a una dosis de 2,5 ml/kg de peso corporal, produciendo 1 mg de tolvaptán por kg de peso corporal. Las muestras de sangre se recogieron de la vena yugular bajo anestesia ligera con éter dietílico en los puntos temporales de 0,5 horas, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas y 8 horas después de la dosificación. Se determinaron las concentraciones en suero de tolvaptán (ng/ml) mediante la utilización de UPLC-MS/MS (Waters).
- 20
- 25 Se calcularon los parámetros farmacocinéticos medios a partir de los resultados. Se muestran los resultados en la tabla, a continuación.

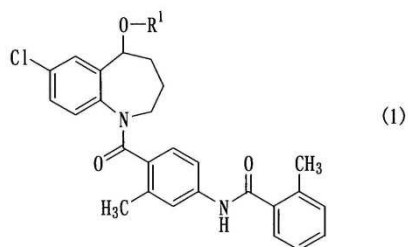
Tabla 3

Compuesto de ensayo	AUC <sub>∞</sub> (ng · h/ml)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	T <sub>max</sub> (h)	MRT <sub>∞</sub> (h)
Tolvaptan	80,9±28,5	26,4±12,9	1,50±0,58	2,95±0,35
Ejemplo 50	117,0±26,1	21,6±3,0	2,00±0,00	4,78±0,40
Ejemplo 52	78,8±41,7	11,6±11,1	2,67±1,15	9,10±7,98
Media ± S.D. (n=3 o 4)				

La Tabla 3 pone de manifiesto que, en la administración *in vivo*, los compuestos de ensayo indican una C<sub>max</sub> más baja que el tolvaptán, y los tiempos de concentración máxima de fármaco (T<sub>max</sub>) de los compuestos de ensayo se retrasan en comparación con los del tolvaptán. En consecuencia, los compuestos de ensayo presentan unos efectos prolongados.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de benzacepina representado por la fórmula general (1):



5

en la que R<sup>1</sup> es un grupo de (1-5):

(1-5) un grupo -CO-R<sup>8</sup> en el que R<sup>8</sup> es (8-1) un grupo alquilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alcanoiloxi C<sub>2-6</sub>, o un grupo fenilo (sustituido con un grupo dihidroxi fosforiloxi en el que los grupos hidroxilo están opcionalmente sustituidos con grupos bencilo, y un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>), (8-2) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alcanoiloxi C<sub>2-6</sub>, o un grupo dihidroxifosforiloxi, (8-3) un grupo piridilo, o (8-4) un grupo alcoxifenilo C<sub>1-6</sub>; o una sal del mismo.

15 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que, en la fórmula (1), R<sup>1</sup> es un grupo -CO-R<sup>8</sup> en el que R<sup>8</sup> es un grupo alquilo, o un sal del mismo.

3. Preparación farmacéutica que comprende el compuesto de benzacepina según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un diluyente y/o portador farmacológicamente aceptable.

20 4. Preparación farmacéutica según la reivindicación 3 que se utiliza como vasodilatador, fármaco hipotensor, agente acuarético o inhibidor de la agregación plaquetaria.