

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 475 240**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.06.2002 E 02748780 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.03.2014 EP 1401838**

54 Título: **Derivados de imidazol tetracíclicos sustituidos novedosos, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los comprenden y su uso como medicamento**

30 Prioridad:

12.06.2001 EP 01202260

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

10.07.2014

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**JANSSENS, FRANS EDUARD;
LEENAERTS, JOSEPH ELISABETH;
VAN ROSSEM, KOENRAAD ARTHUR;
ALCAZAR-VACA, MANUEL JESÚS;
MARTÍNEZ-JIMÉNEZ, PEDRO;
BARTOLOMÉ-NEBRÉDA, JOSÉ MANUEL;
GÓMEZ-SÁNCHEZ, ANTONIO;
FERNÁNDEZ-GADEA, FRANCISCO JAVIER y
VAN REEMPTS, JOS**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 475 240 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 imidazol tetracíclicos sustituidos novedosos, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los comprenden y su uso como medicamento

5 La invención se refiere a derivados de imidazol tetracíclicos sustituidos novedosos útiles para el tratamiento de presión intracraneal (PIC) elevada y/o isquemia secundaria, en particular provocada por lesión cerebral, más en particular provocada por lesión cerebral traumática (LCT) y no traumática, a procesos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los comprenden y a su uso como medicamento.

10 La LCT es un problema significativo en países desarrollados. En los EE.UU. cada año aproximadamente 500.000 lesiones en la cabeza son lo suficientemente graves como para requerir hospitalización. La mortalidad es alta y aproximadamente 80.000 de estos pacientes con LCT se enfrentan a una pérdida debilitante de funcionalidad a lo largo de toda la vida, 5.000 desarrollan epilepsia y 2.000 viven en un estado vegetativo persistente. La LCT es la principal causa de muerte e incapacidad en adultos jóvenes hoy en día con un coste estimado en 1989 de más de 25 mil millones de \$ al año.

20 El daño irreversible primario tras traumatismo cerebral incluye hemorragia, contusión, necrosis neuronal y lesión axónica difusa. Este daño, junto con una posible depresión cardiovascular y respiratoria, puede inducir características secundarias agudas incluyendo edema (vasogénico y/o celular), hemorragia secundaria, alteraciones del volumen sanguíneo cerebral (VSC), autorregulación alterada del flujo sanguíneo cerebral (FSC) e isquemia. El edema, la hemorragia y un aumento del VSC aumentarán el volumen cerebral total y por consiguiente la presión intracraneal (PIC). Esto puede conducir a su vez a progresión adicional de isquemia, infarto y, en casos graves, hernia del tronco encefálico con una posible depresión respiratoria aguda y muerte. La terapia en LCT debe dirigirse por tanto a la interrupción de la cascada patológica y la reducción del volumen cerebral y la PIC. La prevención de un aumento secundario potencialmente mortal en la PIC, que se produce a menudo por ejemplo en el periodo posterior a la fase aguda tras traumatismo o tras reanimación cardiaca, también es un objetivo para el tratamiento farmacológico.

30 En la actualidad, las herramientas clínicas para la reducción de la PIC son limitadas. Los programas de tratamiento convencionales incluyen drenaje quirúrgico de los ventrículos, control de la tensión arterial, infusión de manitol, hiperventilación y terapia con barbitúricos a altas dosis. Los efectos secundarios de los tratamientos no quirúrgicos incluyen isquemia cerebral, efectos de rebote sobre la PIC y un aumento del riesgo de contraer infecciones bacterianas y septicemia. Además, se han sometido a prueba diversos compuestos con diferentes mecanismos de acción (por ejemplo, antagonismo de la bradicinina, antagonismo del calcio, inhibición del estrés oxidativo, bloqueo de los receptores de glutamato y contra la epilepsia) en ensayos clínicos de fase II y III o están todavía en investigación (centrándose en el desenlace, no en la PIC). Hasta la fecha, no se ha aprobado ningún compuesto para el tratamiento agudo de la presión intracraneal (K.K. Jain, Capítulo 4: Neuroprotection in Acute Trauma, 'Neuroprotection in CNS Disorders: Commercial Opportunities'. A Jain PharmaBiotech Report: 65-73, 2000).

40 Obviamente, existe la necesidad de terapias y/o productos farmacéuticos para el tratamiento de presión intracraneal (PIC) elevada y/o isquemia secundaria, en particular provocada por lesión cerebral, más en particular provocada por lesión cerebral traumática (LCT).

45 El propósito de la presente invención es proporcionar derivados de imidazol tetracíclicos sustituidos novedosos que tienen la propiedad de reducir de manera aguda una presión intracraneal (PIC) elevada de manera crítica y prevenir de ese modo, por ejemplo, isquemia secundaria provocada por lesión cerebral.

50 El documento WO 88/05306 (The General Hospital Corporation) da a conocer el tratamiento de disfunciones del volumen de líquido craneal tales como edema, hidrocefalia o glaucoma en un individuo con compuestos que son interactivos con los receptores de atriopeptina, o sus activadores de guanilato ciclasa que contienen nitrógeno, o compuestos que son inhibidores de fosfodiesterasas.

55 El documento WO 92/06981 (Schering Corporation) da a conocer derivados de imidazobenzazepina e imidazopiridoazepina tricíclicos sustituidos que tienen actividad antialérgica y/o antiinflamatoria; los compuestos presentan propiedades antagonistas de PAF y son útiles para tratar enfermedades cuando PAF es un factor en la enfermedad, tal como por ejemplo edema.

60 El documento WO 92/22551 (Janssen Pharmaceutica) da a conocer derivados de imidazo-[2,1-b][3]benzazepina tricíclicos sustituidos que tienen una actividad antialérgica/antihistamínica favorable.

El documento WO 92/22553 (Janssen Pharmaceutica) da a conocer derivados de imidazo[1,2-a](pirrolo, tieno o furano)[3,2-d]azepina tricíclicos sustituidos que tienen una actividad antialérgica/antihistamínica favorable.

65 El documento WO 94/13671 (Janssen Pharmaceutica) da a conocer derivados de triazolobenzazepina tricíclicos sustituidos que tienen actividad antialérgica/antihistamínica.

El documento WO 94/13680 (Janssen Pharmaceutica) da a conocer derivados de imidazo[1,2-a](pirrolo, tieno o furano)[3,2-d]azepina tricíclicos sustituidos que tienen una actividad antialérgica/antihistamínica favorable.

5 El documento WO 94/13681 (Janssen Pharmaceutica) da a conocer derivados de triazolopirrolo, tieno o furano)azepina tricíclicos sustituidos que tienen actividad antialérgica/antihistamínica.

El documento WO 95/02600 (Janssen Pharmaceutica) da a conocer imidazoazepinas tricíclicas sustituidas con propiedades antialérgicas favorables.

10 El documento WO 97/24356 (Janssen Pharmaceutica) da a conocer derivados de 1-(1,2-piperidinil disustituido)-4(imidazol condensado)-piperidina para su uso como antagonistas de la sustancia P.

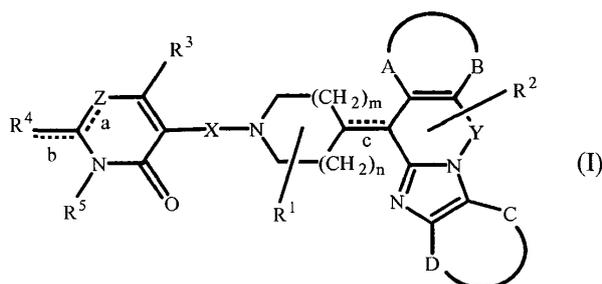
El documento WO 97/34897 (Janssen Pharmaceutica) da a conocer derivados de imidazol condensados tricíclicos sustituidos como moduladores de la resistencia a múltiples fármacos.

15 El documento WO 99/13871 ((Janssen Pharmaceutica) derivados de imidazol condensados para mejorar la biodisponibilidad oral de agentes farmacéuticos.

20 Eur. J. Med. Chem., vol. 32, p. 687 (1997) analiza nuevas vías de investigación en isquemia cardiaca y proporciona una lista no exhaustiva de estructuras en investigación que incluyen algunos inhibidores de PDE.

Ninguna de las publicaciones anteriores da a conocer los compuestos según la presente invención y su uso para disminuir de manera aguda una presión intracraneal (PIC) elevada de manera crítica.

25 La presente invención se refiere a derivados de imidazol tetracíclicos sustituidos novedosos según la fórmula general (I)



30 las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables de los mismos, las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos y la forma de *N*-óxido de los mismos, en la que:

m es 1;

35 n es 1;

a , b , c son independientemente un enlace sencillo o uno doble;

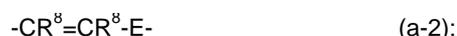
40 X es un radical alcanodiilo C_{1-5} bivalente en el que uno o más grupos $-CH_2-$ pueden estar opcionalmente sustituidos con $-CO-$ o $-NR^7-$; en el que R^7 es alquilcarbonilo

Y es $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ o $-CH=CH-$;

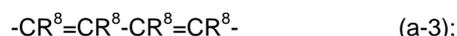
45 Z es N , en cuyo caso a es un doble enlace y b es un enlace sencillo, o es NR^7 en cuyo caso a es un enlace sencillo y R^7 se selecciona del grupo de alquilo, piridinilalquilo, fenilalquilo y pirazinilalquilo;

R^1 , R^2 son independientemente hidrógeno, alquilo, bencilo, naftilmetilo, isoindolilo y fenilo;

50 $-A-B-$ es independientemente un radical bivalente de fórmula

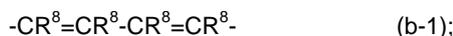


ó



en las que R^8 es hidrógeno; E es un radical bivalente de fórmula $-S-$ o $-NR^7-$ en la que R^7 es alquilo;

-C-D- es independientemente un radical bivalente de fórmula



ó



en las que R es hidrógeno;

5 R^3 es alquilo u oxo;

R^4 es amino, alquilamino, piridinilalquilamino, fenilcarbonilamino, alquilaminocarbonilamino o alquiloalquilamino;

10 R^5 es alquilo; o R^4 y R^5 pueden formar juntos un radical de fórmula



15 en las que R^7 es alquilo, bencilo, piridinilalquilo, alquiloalquilo, pirazinilalquilo, alquiloalquiloalquilo, mono o dialquilaminoalquilo, alquiloalquiloalquilo, hidroxialquilo, isoindol-1,3-dionilo, aminocarbonilalquilo, hidroxialquiloalquilo, alquiloalquiloalquiloalquilo, aminoalquilo, alquiloalquiloalquiloalquilo o alquiloalquilo; R^8 es hidrógeno, alquilo, halo o haloalquilo; R^9 , R^{10} son independientemente hidrógeno, alquilo, halo o haloalquilo; o R^9 y R^{10} pueden formar juntos un radical de fórmula $-\text{CR}^8=\text{CR}^8-\text{CR}^8=\text{CR}^8-$ en la que R^8 es hidrógeno; y M es un radical bivalente de fórmula $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ o $-\text{NR}^7-$, en la que R^7 es alquilo.

20 En el marco de esta solicitud, alquilo es un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono; o es un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono; o es a un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono unido a un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono; en el que cada átomo de carbono puede estar opcionalmente sustituido con uno o más radicales halo, hidroxilo, alquiloalquilo u oxo.
25 Preferiblemente, alquilo es metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo o ciclohexilmetilo.

En el marco de esta solicitud, halo es un sustituyente seleccionado del grupo de fluoro, cloro, bromo y yodo y haloalquilo es un radical hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono, en el que uno o más átomos de carbono se sustituyen por uno o más átomos de halógeno. Preferiblemente, halo es fluoro o cloro y
30 preferiblemente, haloalquilo es trifluorometilo.

Más específicamente, el compuesto 3-[2-[4-(11,12-dihidro-6H-bencimidazo[2,1-b][3]benzoazepin-6-il)-2-(fenilmetil)-1-piperidinil]etil]-2,10-dimetil-pirimido[1,2-a]bencimidazol-4(10H)-ona, las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables de la misma, las formas estereoquímicamente isoméricas de la misma y la forma de N-óxido de la misma, son los más preferidos.
35

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se definen como que comprenden las formas de sal de adición de ácido no tóxicas, terapéuticamente activas que pueden formar los compuestos según la fórmula (I). Dichas sales de adición de ácido pueden obtenerse tratando la forma de base de los compuestos según la fórmula (I) con ácidos apropiados, por ejemplo ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido hidrácido halogenado, en particular ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; ácidos orgánicos, por ejemplo ácido acético, ácido hidroxiacético, ácido propanoico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido ciclámico, ácido salicílico, ácido p-aminosalicílico y ácido pamoico.
45

Los compuestos según la fórmula (I) que contienen protones ácidos también pueden convertirse en sus formas de sal de adición de base no tóxicas, terapéuticamente activas mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas

apropiadas. Las formas de sales de base apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, en particular sales de litio, sodio, potasio, magnesio y calcio, sales con bases orgánicas, por ejemplo las sales de benzatina, *N*-metil-D-glucamina, hibramina, y sales con aminoácidos, por ejemplo arginina y lisina.

5 A la inversa, dichas formas de sal de adición de ácido o base pueden convertirse en sus formas libres mediante tratamiento con una base o un ácido apropiado.

10 El término sal de adición tal como se usa en el marco de esta solicitud también comprende los solvatos que pueden formar los compuestos según la fórmula (I) así como las sales de los mismos. Tales solvatos son, por ejemplo, hidratos y alcoholatos.

15 Entre las sales de adición de ácido, el compuesto 3-[2-[4-(11,12-dihidro-6H-bencimidazo[2,1-b][3]benzoazepin-6-il)-2-(fenilmetil)-1-piperidinil]etil]-2,10-dimetil-pirimido[1,2-a]bencimidazol-4(10*H*)-ona-(E)-2-butenodioato (2:3) hidratado (1:1), incluyendo todas las formas estereoisoméricas del mismo, es el compuesto más preferido.

20 Compuestos particularmente preferidos son el enantiómero (A)[(2 α ,4 β)(A)], el enantiómero (B)[(2 α ,4 β)(A)] y una mezcla de los mismos, de los compuestos 3-[2-[4-(11,12-dihidro-6*H*-bencimidazo[2,1-*b*][3]benzoazepin-6-il)-2-(fenilmetil)-1-piperidinil]etil]-2,10-dimetil-pirimido[1,2-*a*]bencimidazol-4(10*H*)-ona y 3-[2-[4-(11,12-dihidro-6H-bencimidazo[2,1-*b*][3]benzoazepin-6-il)-2-(fenilmetil)-1-piperidinil]etil]-2,10-dimetil-pirimido[1,2-*a*]bencimidazol-4(10*H*)-ona-2-butenodioato (2:3) hidratado (1:1).

25 Las formas de *N*-óxido de los compuestos según la fórmula (I) pretenden comprender aquellos compuestos de fórmula (I) en los que uno o varios átomos de nitrógeno se oxidan al denominado *N*-óxido, particularmente aquellos *N*-óxidos en los que uno o más nitrógenos del radical piperidinilo en la fórmula (1) están oxidados en N.

30 El término "formas estereoquímicamente isoméricas" tal como se usa en el presente documento define todas las formas isoméricas posibles que pueden presentar los compuestos de fórmula (I). A menos que se mencione o indique de otro modo, la designación química de compuestos indica la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isoméricas, conteniendo dichas mezclas todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. Más en particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S; los sustituyentes en radicales (parcialmente) saturados cíclicos bivalentes pueden tener la configuración o bien *cis* o bien *trans*. Los compuestos que engloban dobles enlaces pueden tener una estereoquímica E o Z en dicho doble enlace. Las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de fórmula (I) pretenden obviamente estar abarcadas dentro del alcance de esta invención.

40 Siguiendo las convenciones de la nomenclatura CAS, cuando están presentes dos centros estereogénicos de configuración absoluta conocida en una molécula, se asigna un descriptor R o S (basándose en la regla de secuencia de Cahn-Ingold-Prelog) al centro quiral con numeración más baja, el centro de referencia. La configuración del segundo centro estereogénico se indica usando descriptores relativos [R*,R*] o [R*,S*], en los que R* se especifica siempre como el centro de referencia y [R*,R*] indica centros con la misma quiralidad y [R*,S*] indica centros de distinta quiralidad. Por ejemplo, si el centro quiral con numeración más baja en la molécula tiene una configuración S y el segundo centro es R, el descriptor estereoquímico se especificaría como S-[R*,S*]. Si se usan " α " y " β ": la posición del sustituyente de mayor prioridad en el átomo de carbono asimétrico en el sistema de anillos que tiene el número de anillo más bajo, siempre está de manera arbitraria en la posición " α " del plano medio determinado por el sistema de anillos. La posición del sustituyente de mayor prioridad en el otro átomo de carbono asimétrico en el sistema de anillos con relación a la posición del sustituyente de mayor prioridad en el átomo de referencia se denomina " α ", si está en el mismo lado del plano medio determinado por el sistema de anillos, o " β ", si está en el otro lado del plano medio determinado por el sistema de anillos.

50 Cuando el enlace en c es un enlace sencillo, los compuestos de fórmula (I) y algunos de los compuestos intermedios tienen al menos dos centros estereogénicos en su estructura. Cuando R¹ es distinto de hidrógeno, el anillo de *N* monocíclico en la fórmula (I) tiene un centro estereogénico adicional. Esto puede conducir a 8 estructuras estereoquímicamente diferentes.

55 Los compuestos de fórmula (I) tal como se preparan en los procesos descritos a continuación pueden sintetizarse en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que pueden separarse entre sí siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de fórmula (I) pueden convertirse en las formas de sal diastereomérica correspondientes mediante reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas de sal diastereomérica correspondientes se separan posteriormente, por ejemplo, mediante cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros se liberan de las mismas mediante álcali. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) implica cromatografía de líquidos usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también pueden derivarse de las formas estereoquímicamente isoméricas puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, siempre que se produzca la reacción de manera estereoespecífica. Preferiblemente si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará mediante métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán

ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) también pueden existir en su forma tautomérica. Tales formas, aunque no están indicadas explícitamente en la fórmula anterior, pretenden estar incluidas dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) en los que R⁵ es H pueden existir en su forma tautomérica correspondiente. Los compuestos según la invención que tienen un grupo amino pueden derivatizarse con una cetona o un aldehído tal como formaldehído para formar una base de Mannich. Esta base se hidrolizará con una cinética de primer orden en disolución acuosa.

Los compuestos según la invención han mostrado sorprendentemente que son adecuados para el tratamiento de presión intracraneal (PIC) elevada, en particular PIC elevada de manera crítica y/o isquemia secundaria, en particular provocada por lesión cerebral, más en particular provocada o bien por lesión cerebral traumática (LCT) o bien por lesión cerebral no traumática, por ejemplo por accidente cerebrovascular o lesión por frío. La presente invención también se refiere por tanto a compuestos de fórmula (I) tal como se definieron anteriormente en el presente documento, a las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables de los mismos, a las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos y a la forma de *N*-óxido de los mismos, para su uso como medicamento.

Pueden usarse estudios *in vivo* para evaluar la actividad de los presentes compuestos. En este sentido, se desarrolló un modelo de rata clínicamente relevante para lesión cerebral traumática (modelo de lesión cerrada en la cabeza) y se usó para someter a prueba los compuestos según la invención (K. Engelborghs *et al.*, Temporal changes in intracranial pressure in a modified experimental model of closed head injury, *J. Neurosurg.* 89: 796-806, 1998; K. van Rossem *et al.*, Brain oxigenation after experimental closed head injury, *Adv. Exp. Med. Biol.* 471: 209-215, 1999; K. Engelborghs *et al.*, Impaired autoregulation of cerebral blood flow in an experimental model of traumatic brain injury, *J. Neurotrauma*, 17(8): 667-677, 2000). En un estudio se indujo hipertensión intracraneal mediante una lesión por frío cortical en conejos.

La invención también se refiere a una composición que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención. Los compuestos según la invención pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Como composiciones apropiadas pueden citarse todas las composiciones empleadas habitualmente para la administración sistémica de fármacos. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición, como el principio activo, se combina en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, pudiendo adoptar ese portador una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en forma de dosificación unitaria adecuada, en particular, para la administración por vía oral o mediante inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y disoluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el portador comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros componentes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Pueden prepararse disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprende solución salina, disolución de glucosa o una mezcla de solución salina y disolución de glucosa. También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse portadores líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. También se incluyen preparaciones en forma sólida que pretenden convertirse, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida.

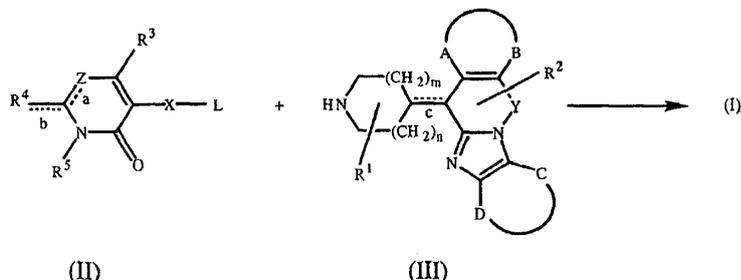
Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Forma de dosificación unitaria tal como se usa en el presente documento se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas de dosificación unitarias son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, pastillas, paquetes de polvo, obleas, supositorios, disoluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiplos separados de los mismos. Lo más preferiblemente, para facilidad de administración rápida, la composición farmacéutica mencionada anteriormente se formula como una disolución o suspensión inyectable o perfundible.

Además, la presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables del mismo, las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo y la forma de *N*-óxido del mismo, así como cualquiera de las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente de los mismos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de presión intracraneal (PIC) elevada e isquemia secundaria.

Los compuestos según la invención pueden prepararse generalmente mediante una sucesión de etapas, conociendo el experto cada una de ellas.

En particular, los compuestos según la fórmula (I) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (II) con un compuesto intermedio de fórmula (III) según el siguiente esquema de reacción (1):

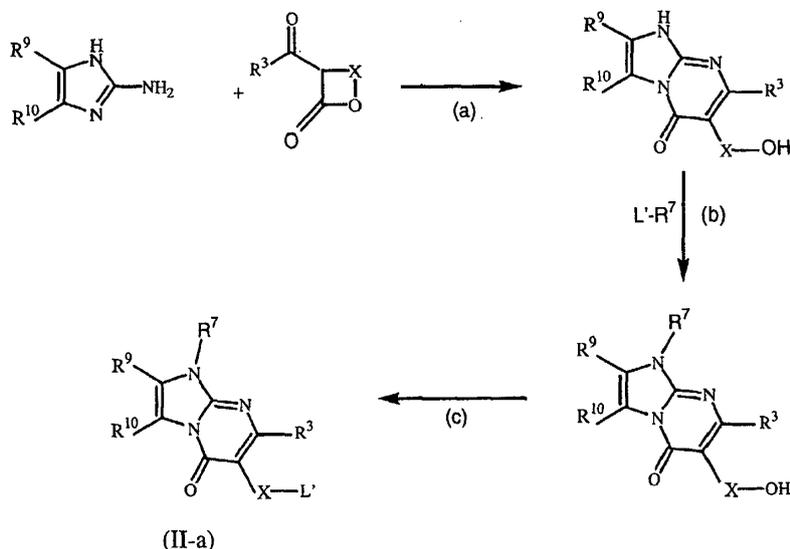
Esquema (1)



en el que se definen todas las variables como en la fórmula (I) y L representa cualquier grupo saliente reactivo adecuado, en particular un halógeno, tal como cloro, bromo o yodo o un sulfoniloxilo, tal como metanosulfoniloxilo o 4-metilbencenosulfoniloxilo. La reacción puede realizarse en un disolvente inerte para la reacción, en particular un hidrocarburo clorado, por ejemplo diclorometano, un alcohol, por ejemplo etanol, o una cetona, por ejemplo MIBK, y en presencia de una base adecuada, en particular carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio o trietilamina. La agitación puede potenciar la velocidad de la reacción. La reacción puede llevarse a cabo de manera conveniente a una temperatura que oscila entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo.

Los materiales de partida y los compuestos intermedios de las fórmulas (II) y (III) son compuestos que o bien están disponibles comercialmente o bien pueden prepararse según procedimientos de reacción convencionales conocidos generalmente en la técnica. Por ejemplo, pueden prepararse compuestos intermedios de fórmula (II-a) según el siguiente esquema de reacción (2):

Esquema (2)



en el que se definen todas las variables como en la fórmula (I) y L' representa cualquier grupo saliente reactivo adecuado, en particular un halógeno, tal como cloro, bromo o yodo o un sulfoniloxilo, tal como metanosulfoniloxilo o 4-metilbencenosulfoniloxilo. El esquema de reacción (2) comprende la etapa (a) en la que un 2-amino-imidazol sustituido en R⁹ y R¹⁰ de manera apropiada se condensa con una alfa-acil-lactona en presencia de un catalizador tal como ácido 4-metilbencenosulfónico en un disolvente inerte para la reacción tal como 1,2 dimetoxietano o xileno. La reacción puede llevarse a cabo de manera conveniente a una temperatura que oscila entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo.

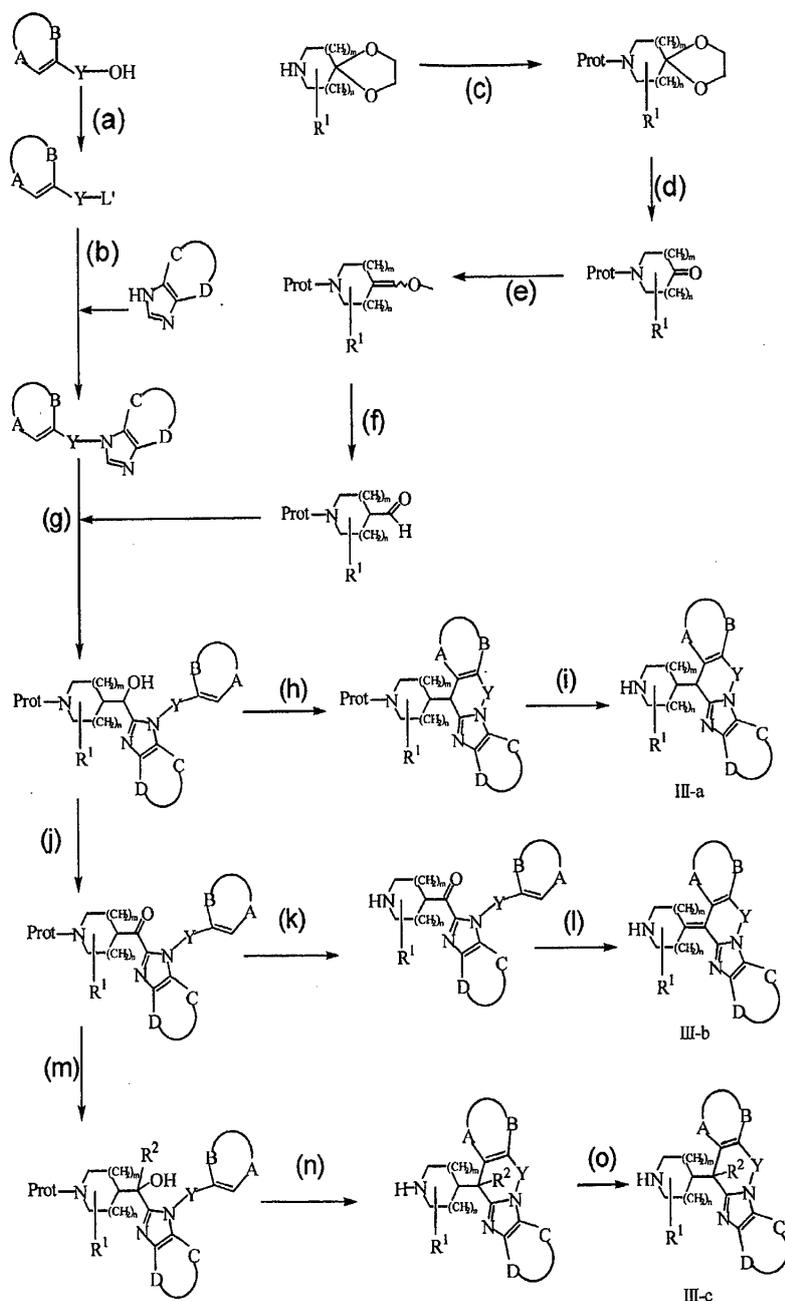
En una siguiente etapa (b) el derivado de imidazo-pirimidona obtenido en la etapa (a) se hace reaccionar con un agente de alquilación en presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio, carbonato de sodio,

bicarbonato de sodio o similar, en un disolvente inerte para la reacción tal como DMF, DMA o THF. La reacción puede llevarse a cabo de manera conveniente a una temperatura que oscila entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo.

- 5 En una etapa adicional (c) el grupo hidroxilo se convierte, por ejemplo a la temperatura ambiental, en un grupo saliente adecuado L', por ejemplo en halo usando un reactivo de halogenación tal como oxiclorigo de fósforo o cloruro de tionilo o en un grupo sulfoniloxilo tal como un grupo metanosulfoniloxilo o un grupo 4-metilbencenosulfoniloxilo.
- 10 Pueden prepararse compuestos intermedios de las fórmulas (III-a), (III-b) y (III-c) según el siguiente esquema de reacción (3) en el que se definen todas las variables como en la fórmula (I) y Prot se define como un grupo protector de N, por ejemplo un grupo terc-butiloxicarbonilo o un grupo bencilo.

Esquema (3)

15



El esquema de reacción comprende la etapa (a) en la que un alcohol apropiado se convierte en un grupo saliente adecuado L', por ejemplo en halo usando un reactivo de halogenación tal como oxiclorigo de fósforo o cloruro de tionilo o en un grupo sulfoniloxilo tal como un grupo metanosulfoniloxilo o un grupo 4-metilbenceno-sulfoniloxilo. La

20

reacción puede llevarse a cabo de manera conveniente a una temperatura por debajo de la temperatura ambiente, preferiblemente con medios de enfriamiento adicionales, tales como un baño de hielo-agua.

5 En una siguiente etapa (b) el mesilato obtenido en la etapa (a) se hace reaccionar con un derivado de imidazol apropiado. La reacción puede realizarse en un disolvente inerte para la reacción tal como, por ejemplo, etanol, MIBK o DMF, y en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, hidruro de sodio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio o trietilamina. La agitación puede potenciar la velocidad de la reacción. La reacción puede llevarse a cabo de manera conveniente a una temperatura que oscila entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo.

10 Para la segunda parte del compuesto intermedio, en una etapa (c) el sistema de anillos que contiene nitrógeno alifático (por ejemplo, una piperidina o pirrolidina) se protege con un grupo protector de *N* apropiado tal como un grupo terc-butiloxicarbonilo o un grupo bencilo. La reacción puede realizarse en un disolvente inerte para la reacción, en particular un hidrocarburo clorado, por ejemplo diclorometano, un alcohol, por ejemplo etanol, o una cetona, por ejemplo MIBK, y en presencia de una base adecuada, en particular carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio o trietilamina. La agitación puede potenciar la velocidad de la reacción así como la adición de un catalizador tal como yoduro de potasio. La reacción puede llevarse a cabo de manera conveniente a una temperatura que oscila entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo.

15 En una etapa adicional (d) la conversión del cetal cíclico obtenido en la etapa (c) en la cetona correspondiente puede realizarse mediante métodos conocidos en la técnica tales como el uso de un ácido diluido como disolvente en particular ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares. La reacción puede llevarse a cabo de manera conveniente a una temperatura que oscila entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo.

20 En una etapa adicional (e) la homologación de la cetona obtenida en la etapa (d) se lleva a cabo con un reactivo de Wittig apropiado tal como cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio o bromuro de (metoximetil)trifenilfosfonio en presencia de una base adecuada tal como diisopropilamido de litio, terc-butóxido de potasio o *n*-butil-litio, en un disolvente inerte para la reacción tal como THF. La reacción puede llevarse a cabo de manera conveniente a una temperatura por debajo de la temperatura ambiente, preferiblemente a -78°C.

30 A continuación, en la etapa (f) el vinil éter obtenido en la etapa (e) se convierte en el aldehído correspondiente de modo similar a la etapa (d).

35 En una etapa adicional (g) el aldehído obtenido en la etapa (f) se hace reaccionar con el derivado de imidazol originado a partir de la etapa (b) en presencia de una base fuerte tal como diisopropilamina de litio o *n*-butil-litio en un disolvente inerte para la reacción tal como THF. La reacción puede llevarse a cabo de manera conveniente a una temperatura por debajo de la temperatura ambiente, preferiblemente a -78°C.

40 A continuación, en la etapa (h) una reacción de ciclación se lleva a cabo de manera conveniente tratando el derivado de alcohol obtenido en la etapa (g) con un ácido (de Lewis) apropiado tal como, por ejemplo, tricloruro de aluminio, ácido metanosulfónico o ácido trifluorometanosulfónico. La reacción puede llevarse a cabo de manera conveniente a una temperatura que oscila entre temperatura ambiente y aproximadamente 150°C, por encima de la cual puede producirse descomposición. Debe observarse que sólo pueden prepararse aquellos compuestos intermedios en los que el grupo protector es estable en las condiciones de reacción dadas según el procedimiento de reacción mencionado anteriormente; por ejemplo no debe usarse un grupo terc-butiloxicarbonilo en combinación con ácido trifluorometanosulfónico.

50 Finalmente, en la etapa (i) el grupo protector se elimina del anillo nitrogenado, por ejemplo por medio de hidrogenación catalítica en caso de un grupo protector bencilo. Dicha reacción de hidrogenación catalítica puede llevarse a cabo siguiendo procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo agitación en un disolvente inerte para la reacción, por ejemplo metanol, en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo paladio sobre carbono y en presencia de hidrógeno; opcionalmente la temperatura puede elevarse en un intervalo entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción y, si se desea, puede aumentarse la presión del gas hidrógeno.

55 Pueden obtenerse compuestos intermedios de fórmula (III-b), que comprenden un doble enlace en la posición 6 del sistema de anillos tetracíclico usando un procedimiento en el que el derivado de alcohol obtenido en la etapa (g) se convierte en una cetona mediante oxidación con un reactivo adecuado tal como por ejemplo óxido de manganeso (IV) en un disolvente inerte para la reacción tal como triclorometano o ácido acético (etapa j). La reacción puede llevarse a cabo de manera conveniente a una temperatura que oscila entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. Se realiza la eliminación del grupo protector de *N* (etapa (k)) y posteriormente ciclación (etapa (1)) tal como se describió previamente para la etapa (i) y la etapa (h), respectivamente.

65 Pueden obtenerse compuestos intermedios de fórmula (III-c) usando un procedimiento en el que un reactivo de Grignard R^2-X tal como cloruro de metilmagnesio o un compuesto organometálico tal como metil-litio se hace reaccionar con la cetona obtenida en la etapa (j) en un disolvente adecuado tal como THF para dar el alcohol correspondiente (etapa (m)). La reacción puede llevarse a cabo de manera conveniente a una temperatura por

debajo de la temperatura ambiente, preferiblemente a -78°C. La reacción de ciclación posterior (etapa n) se lleva a cabo de manera conveniente mediante metodologías conocidas en la técnica tal como se describe para la etapa (h). El grupo protector se elimina posteriormente del anillo nitrogenado (etapa o) usando un procedimiento similar a la etapa (i).

5 Resulta evidente que en las reacciones anteriores y en las siguientes, los productos de reacción pueden aislarse del medio de reacción y, si es necesario, purificarse adicionalmente según metodologías conocidas generalmente en la técnica, tales como extracción, cristalización y cromatografía. Resulta evidente además que los productos de reacción que existen en más de una forma enantiomérica, pueden aislarse de su mezcla mediante técnicas conocidas, en particular cromatografía preparativa, tal como HPLC preparativa. Normalmente, pueden separarse los compuestos intermedios de fórmula (III-a), (III-b) y (III-c) y los compuestos finales según la fórmula (I) en sus formas enantioméricas.

15 Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención sin limitarse a los mismos.

Parte experimental

De algunos compuestos, no se determinó experimentalmente la configuración estereoquímica absoluta del/de los átomo (s) de carbono estereogénico(s) en los mismos. En esos casos, la forma estereoquímicamente isomérica que se aisló en primer lugar se designa como "A" y la segunda como "B", sin referencia adicional a la configuración estereoquímica real. Sin embargo, dichas formas isoméricas "A" y "B" pueden caracterizarse de manera inequívoca por un experto en la técnica, usando métodos conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, difracción de rayos X. El método de aislamiento se describe en detalle a continuación.

25 Por ejemplo, para el compuesto 3-[2-[4-(11,12-dihidro-6H-bencimidazo[2,1-b][3]benzoazepin-6-il)-2-(fenilmetil)-1-piperidinil]etil]-2,10-dimetil-pirrido[1,2-a]bencimidazol-4(10H)-ona, las 8 posibles formas isoméricas estereoquímicas se definen tal como sigue:

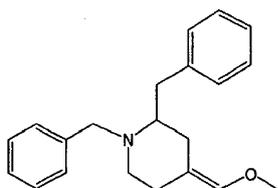
formas cis	(2 α ,4 α)(A)	(A)[(2 α ,4 α)(A)]
		(B)[(2 α ,4 α)(A)]
	(2 α ,4 α)(B)	(A)[(2 α ,4 α)(B)]
		(B)[(2 α ,4 α)(B)]
formas trans	(2 α ,4 β)(A)	(A)[(2 α ,4 β)(A)]
		(B)[(2 α ,4 β)(A)]
	(2 α ,4 β)(B)	(A)[(2 α ,4 β)(B)]
		(B)[(2 α ,4 β)(B)]

30 Anteriormente en el presente documento y a continuación en el presente documento, "DMF" se define como *N,N*-dimetilformamida, "DIPE" se define como diisopropil éter, "THF" se define como tetrahidrofurano, "MIBK" se define como metil isobutilcetona, "DIPA" se define como diisopropilamina.

A. PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS INTERMEDIOS

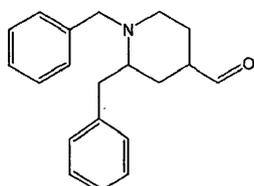
35 Ejemplo A1

a) Preparación del producto intermedio 1



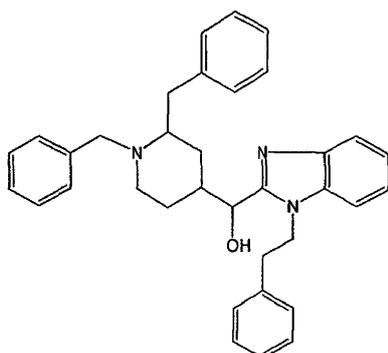
- Usar material de vidrio seco. Se agitó una mezcla de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (0,35 mol) en THF p.a. (tamices mol.) (21) a -50°C bajo flujo de N_2 . Se añadió gota a gota BuLi, 2,5 M/hexano (0,35 mol) y se agitó la mezcla a -25°C durante 30 min. Se añadió gota a gota una disolución de 1,2-bis(fenilmetil)-4-piperidinona (0,35 mol) en THF a -25°C . Se permitió que se calentase la mezcla hasta temperatura ambiente, luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se descompuso con agua. Se evaporó el disolvente orgánico. Se extrajo el concentrado acuoso con CH_2Cl_2 . Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 97,5/2,5). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 121 g de mezcla enantiomérica de 4-(metoximetil)-1,2-bis(fenilmetil)piperidina (producto intermedio 1) (100%).

b) Preparación del producto intermedio 2



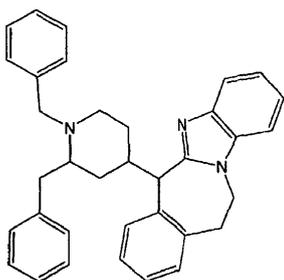
- Se agitó una mezcla del producto intermedio 1 (0,35 mol) en THF (500 ml) hasta su disolución completa. Se añadieron H_2O (900 ml) y luego HCl p.a. al 38% (100 ml). Se agitó la mezcla y se mantuvo a reflujo durante 3 horas. Se evaporó el disolvente orgánico. Se alcalinizó el concentrado acuoso con K_2CO_3 y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 97/3). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 81 g de mezcla enantiomérica de 1,2-bis(fenilmetil)-4-piperidincarboxaldehído (producto intermedio 2) (79%).

c) Preparación del producto intermedio 3



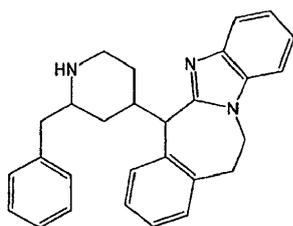
- Se agitó una mezcla de DIPA (0,33 mol) en THF p.a. (secado previamente sobre tamices mol.) (21) a -78°C bajo flujo de N_2 . Se añadió gota a gota BuLi, 2,5 M/hexano (0,276 mol). Se agitó la mezcla a -78°C durante 15 min. Se añadió gota a gota una disolución de 1-(2-feniletil)-1H-bencimidazol (0,276 mol) en THF. Se agitó la mezcla a -78°C durante 1 hora. Se añadió gota a gota una disolución del producto intermedio 2 (0,276 mol) en THF. Se agitó la mezcla a -78°C durante 1 hora, entonces se permitió que se calentase hasta temperatura ambiente, se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se descompuso con agua. Se evaporó el disolvente orgánico. Se extrajo el concentrado acuoso con CH_2Cl_2 . Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ de 95/5 a 90/10). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 113 g de α -[1,2-bis(fenilmetil)-4-piperidinil]-1-(2-feniletil)-1H-bencimidazol-2-metanol (producto intermedio 3) (79%).

d) Preparación del producto intermedio 4

[(2 α ,4 β)(A)]

- Se agitó una mezcla del producto intermedio 3 (0,22 mol) en ácido trifluorometanosulfónico (750 ml) a 110°C durante 7 horas. Se enfrió la mezcla, se vertió sobre hielo, se alcalinizó con NaOH al 50% y se extrajo con CH₂Cl₂. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo en CH₃CN. Se filtró la mezcla. Se purificaron el precipitado y el filtrado por separado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH de 98,5/1,5 a 95/5). Se recogieron cuatro fracciones puras y se evaporaron sus disolventes. Se cristalizaron los residuos en CH₃CN. Se retiraron los precipitados por filtración y se secaron. Rendimiento: 16 g de la fracción 1 [(2 α ,4 β)(A)]-6-[1,2-bis(fenilmetil)-4-piperidinil]-11,12-dihidro-6H-bencimidazo[2,1-b][3]benzoazepina (producto intermedio 4) (14,6%), 19,5 g de la fracción 2 [(2 α ,4 β)(B)]-6-[1,2-bis(fenilmetil)-4-piperidinil]-11,12-dihidro-6H-bencimidazo[2,1-b][3]benzoazepina (17,8%), 8,66 g de la fracción 3 [(2 α ,4 α)(A)]-6-[1,2-bis(fenilmetil)-4-piperidinil]-11,12-dihidro-6H-bencimidazo[2,1-b][3]benzoazepina (7,9%) y 7,74 g de la fracción 4 [(2 α ,4 α)(B)]-6-[1,2-bis(fenilmetil)-4-piperidinil]-11,12-dihidro-6H-bencimidazo[2,1-b][3]benzoazepina (8,9%).

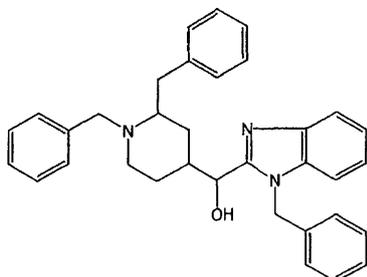
15 e) Preparación del producto intermedio 5



- Se hidrogenó una mezcla del producto intermedio 4 (0,0305 mol) en metanol (150 ml) a 50°C durante la noche con Pd/C al 10% (1 g) como catalizador. Tras la captación de H₂ (1 equiv.), se retiró el catalizador por filtración y se evaporó el filtrado. Se cristalizó el residuo en CH₃CN. Se retiró el precipitado por filtración y se secó. Rendimiento: 11,66 g de [(2 α ,4 β)(A)]-11,12-dihidro-6-[2-(fenilmetil)-4-piperidinil]-6H-bencimidazo[2,1-b][3]benzoazepina (producto intermedio 5) (94%).

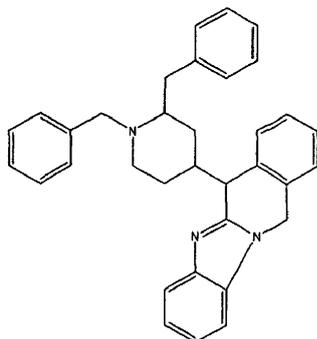
25 Ejemplo A2

a) Preparación del producto intermedio 6



- Usar material de vidrio seco. Se agitó una mezcla de DIPA (0,22 mol) en THF p.a. (secado previamente sobre tamices mol.) (1400 ml) a -70°C bajo flujo de N₂. Se añadió gota a gota BuLi 2,5 M (0,185 mol) y se agitó la mezcla a -70°C durante 15 min. Se añadió gota a gota 1-(fenilmetil)-1H-bencimidazol (0,185 mol) disuelto en THF a -70°C y se agitó la mezcla a -70°C durante 1 hora. Se añadió gota a gota el producto intermedio 2 (0,185 mol) disuelto en THF a -70°C. Se agitó la mezcla a -70°C durante 1 hora, luego se llevó lentamente hasta temperatura ambiente, se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se descompuso con H₂O. Se evaporó el disolvente orgánico. Se extrajo el concentrado acuoso con CH₂Cl₂. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 95/5). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 91 g del producto intermedio 6 (98%).

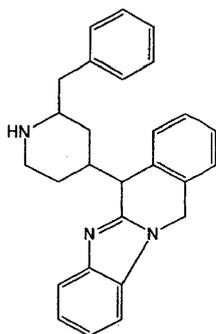
b) Preparación del producto intermedio 7



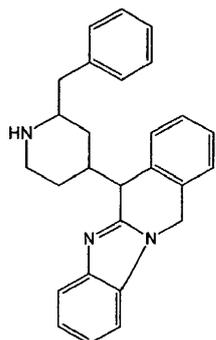
- 5 Se agitó una mezcla del producto intermedio 6 (0,18 mol) en ácido trifluorometanosulfónico (700 ml) a 120°C bajo flujo de N₂ durante 18 horas. Se enfrió la mezcla, se vertió sobre hielo, se alcalinizó con NaOH al 50% y se extrajo con CH₂Cl₂. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/(CH₃OH/NH₃) 99/1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 40 g del producto intermedio 7 (46%).

10

c) Preparación del producto intermedio 8

[(2 α ,4 β)(A)]

15 y preparación del producto intermedio 9



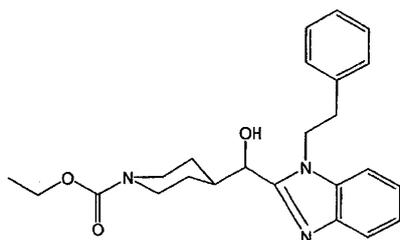
CIS

- 20 Se hidrogenó una mezcla del producto intermedio 7 (0,081 mol) en metanol (200 ml) a 50°C con Pd/C al 10% (2 g) como catalizador. Tras la captación de H₂ (1 equiv.), se retiró el catalizador por filtración y se evaporó el filtrado. Se purificó esta fracción mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/(CH₃OH/NH₃) 97/3). Se recogieron dos fracciones puras y se evaporaron sus disolventes. Rendimiento: fracción 1 y 12,5 g del producto intermedio 9 (isómeros cis) (36%). Se cristalizó la fracción 1 en CH₃CN. Se retiró el precipitado por filtración y se secó. Rendimiento: 4,44 g del producto intermedio 8 (14%), racemato [(2 α ,4 β)(A)].

25

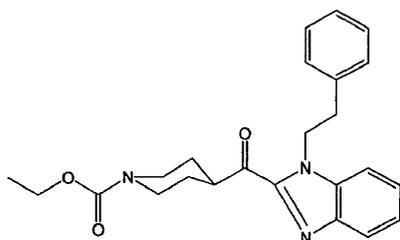
Ejemplo A3

a) Preparación del producto intermedio 10



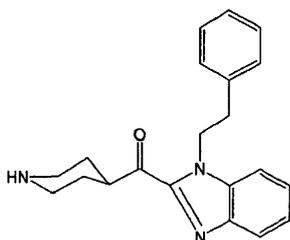
5 Se agitó una mezcla de DIPA (0,1 mol) en THF (100 ml) bajo flujo de N₂. Se enfrió la mezcla hasta -70°C y se añadió en porciones BuLi, 2,5 M/hexano (40 ml). Se permitió que la temperatura alcanzase -30°C, mientras se agitaba durante 10 min. Se enfrió la mezcla hasta -70°C. Se añadió gota a gota una disolución de 1-(feniletil)-1*H*-benzimidazol (0,1 mol) en THF (50 ml) a esta temperatura y se agitó la mezcla durante 2 h a -70°C. Se añadió gota a gota 4-formil-1-piperidincarboxilato de etilo (0,1 mol) y se agitó la mezcla durante 30 min a -70°C. Se permitió que la mezcla alcanzase la temperatura ambiente y se continuó con la agitación durante 30 min. Se descompuso la mezcla con agua, luego se evaporó. Se agitó el residuo en agua y se extrajo esta mezcla con CH₂Cl₂. Se separó la fase orgánica, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 38 g de 4-[hidroxi[1-(2-feniletil)-1*H*-benzimidazol-2-il]metil]-1-piperidincarboxilato de etilo (producto intermedio 10).

15 b) Preparación del producto intermedio 11



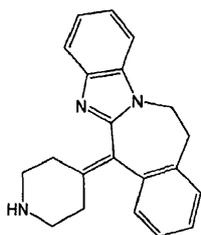
20 Se agitó una mezcla del producto intermedio 10 (0,011 mol) y MnO₂ (15 g) en CH₂Cl₂ (150 ml) durante la noche a temperatura ambiente. Se retiró MnO₂ por filtración sobre Dicalite. Se realizó la reacción una segunda vez con cantidades idénticas. Se agitó la mezcla durante la noche. Se retiró MnO₂ por filtración sobre Dicalite. Se evaporó el filtrado. Rendimiento: 4,5 g de 4-[1-(2-feniletil)-1*H*-benzimidazol-2-il]carbonil]-1-piperidincarboxilato de etilo (producto intermedio 11).

25 c) Preparación del producto intermedio 12



30 Se agitó una mezcla del producto intermedio 11 (0,011 mol) y HBr, ac. al 48% (25 ml) durante 10 h a 80°C. Se evaporó el disolvente. Se agitó el residuo en 2-propanol en ebullición, se enfrió y se retiró el precipitado resultante por filtración y se secó. Se recristalizó una muestra (1 g) en etanol. Se retiraron los cristales por filtración y se secaron. Rendimiento: 0,5 g de dibromhidrato de [1-(2-feniletil)-1*H*-benzimidazol-2-il](4-piperidinil)metanona (producto intermedio 12) (p.f. 261,9°C).

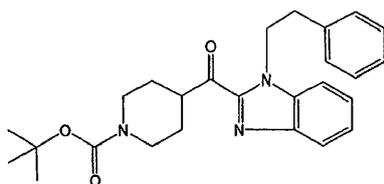
35 d) Preparación del producto intermedio 13



Se agitó ácido trifluorometanosulfónico (150 ml) bajo flujo de N₂. Se añadió el producto intermedio 12 (0,1 mol) en porciones y se agitó la mezcla de reacción resultante durante 20 h a 100°C (flujo de N₂). Se enfrió la mezcla de reacción, se vertió en hielo (1 kg) y se neutralizó la mezcla resultante con NaOH al 50%, mientras se agitaba y enfriaba. Se extrajo esta mezcla con CH₂Cl₂. Resultó precipitación. Se separó la fase orgánica. Se retiró el precipitado por filtración y se recrystalizó en CH₃CN. Se retiraron los cristales por filtración y se recrystalizaron de nuevo en CH₃CN. Se retiraron los cristales por filtración y se secaron. Rendimiento: 3,0 g de 11,12-dihidro-6-(4-piperidiniliden)-6H-benzimidazo[2,1-b][3]benzoazepina.trifluorometanosulfonato (2:3). Se combinó el líquido orgánico separado con las aguas madre, se secaron, se filtraron y se evaporó el disolvente. Se disolvió el residuo (37 g) en agua/etanol, se alcalinizó con NaOH al 50% y se extrajo con CH₂Cl₂. Se secó la fase orgánica separada (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se agitó el residuo en 2-propanona/DIPE, luego se retiró por filtración y se secó. Rendimiento: 16,2 g de 11,12-dihidro-6-(4-piperidiniliden)-6H-benzimidazo[2,1-b][3]benzoazepina (producto intermedio 13) (p.f. 180,3°C).

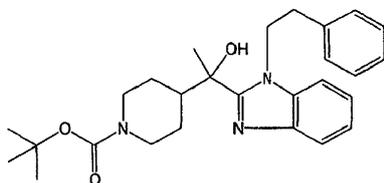
Ejemplo A4

a) Preparación del producto intermedio 14



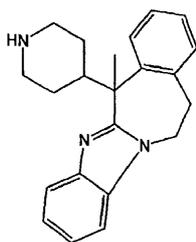
Usar material de vidrio seco. Se agitó una mezcla de DIPA (1,1 mol) en THF p.a. (secado previamente sobre tamices mol.) (3000 ml) a -78°C bajo flujo de N₂. Se añadió gota a gota BuLi 1,5 M en hexano (1,05 mol) a -70°C y se agitó la mezcla a -70°C durante 20 min. Se añadió gota a gota 1-(feniletil)-1H-benzimidazol (1 mol) disuelto en THF a -78°C y se agitó la mezcla a -78°C durante 1 hora. Se añadió gota a gota 1-(1,1-dimetil)1,4-piperidindicarboxilato de 4-etilo (1,1 mol) disuelto en THF a -70°C. Se agitó la mezcla a -78°C durante 1 hora, luego se llevó hasta temperatura ambiente, se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se descompuso con H₂O. Se evaporó el disolvente orgánico. Se extrajo el concentrado acuoso con CH₂Cl₂. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo en CH₃CN. Se retiró el precipitado por filtración y se secó. Rendimiento: 350 g del producto intermedio 14 (81%).

b) Preparación del producto intermedio 15



Reacción bajo atmósfera de N₂. Se añadió gota a gota cloruro de metilmagnesio (0,0165 mol; 8,2 ml, 2,0 M/THF) a una disolución del producto intermedio 14 (0,0150 mol) en THF (90 ml), se agitó a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 2 horas. Se añadió agua. Se evaporó el disolvente orgánico y se extrajo el concentrado acuoso con CH₂Cl₂. Se secó la fase orgánica separada, se filtró y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo (6 g) en CH₃CN. Se retiró el precipitado por filtración y se secó. Rendimiento: 4,3 g del producto intermedio 15 (64%).

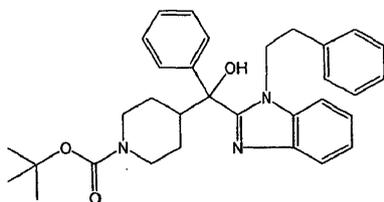
c) Preparación del producto intermedio 16



Se agitó una mezcla del producto intermedio 15 (0,0076 mol) en ácido trifluorometanosulfónico (29 ml) durante 48 horas a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción en agua. Se alcalinizó esta mezcla con K_2CO_3 . Se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 . Se secó la fase orgánica separada, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna abierta corta sobre gel de sílice (eluyente: $CH_2Cl_2/(CH_3OH/NH_3)$ 90/10). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 2 g del producto intermedio 16 (79%).

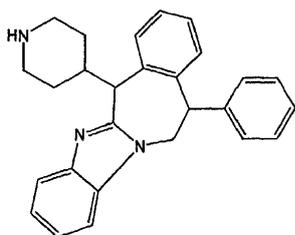
10 Ejemplo A5

a) Preparación del producto intermedio 17



15 Reacción bajo atmósfera de N_2 . Se añadió cloruro de fenilmagnesio (0,0440 mol) a una disolución del producto intermedio 14 (0,0400 mol) en THF (200 ml), se agitó a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción resultante durante una hora. Se añadió agua. Se evaporó el disolvente orgánico y se extrajo el concentrado acuoso con CH_2Cl_2 . Se secó la fase orgánica separada, se filtró y se evaporó el disolvente. Se combinó este residuo con material obtenido de manera análoga y se cristalizó el conjunto (20 g) en CH_3CN . Se retiró el precipitado por filtración y se secó. Rendimiento: 20 g del producto intermedio 17 (98%).

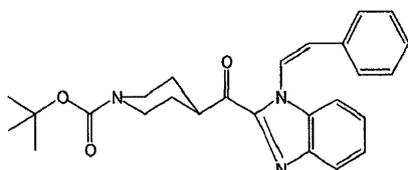
b) Preparación del producto intermedio 18



25 Se agitó una mezcla del producto intermedio 17 (0,0360 mol) en ácido trifluorometanosulfónico (120 ml) durante 24 horas, pasando de $0^\circ C$ a la temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción en agua. Se alcalinizó esta mezcla con NaOH al 50%, luego se extrajo con CH_2Cl_2 . Se secó la fase orgánica separada, se filtró y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo en CH_3CN , se retiró por filtración, luego se purificó mediante cromatografía en columna abierta corta sobre gel de sílice (eluyente: $CH_2Cl_2/(CH_3OH/NH_3)$ 90/10). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 11 g del producto intermedio 18 (78%). (p.f. $270,7^\circ C$)

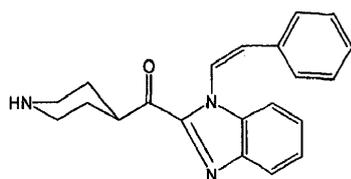
35 Ejemplo A6

a) Preparación del producto intermedio 19



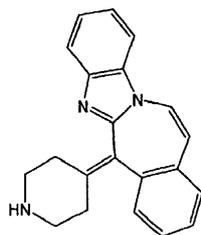
Se agitó una mezcla de 1-(2-feniletetil)-1*H*-bencimidazol (0,04 mol) en THF (100 ml) bajo flujo de N₂ y se enfrió hasta -70°C. Se añadió gota a gota BuLi, 2,5 M/hexano (0,04 mol) a -70°C y se continuó con la agitación durante 30 min a -70°C. Se añadió gota a gota una disolución de 1-(1,1-dimetiletil)-1,4-piperidindicarboxilato de 4-etilo (0,04 mol) en THF y se agitó la mezcla durante 1 h a -70°C. Se permitió que la temperatura alcanzase la temperatura ambiente y se descompuso la mezcla con agua, luego se extrajo con CH₂Cl₂. Se secó la fase orgánica separada (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃CN 97/3 aumentando a 94/6). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo de la segunda fracción en DIPE/CH₃CN. Se retiraron los cristales por filtración y se secaron. Rendimiento: 7,0 g de (Z)-4-[[1-(2-feniletetil)-1*H*-bencimidazol-2-il]carbonil]-1-piperidincarboxilato de (1,1-dimetiletilo) (41%) (producto intermedio 19). (p.f. 155,8°C)

b) Preparación del producto intermedio 20



Se agitó una mezcla del producto intermedio 19 (0,043 mol) en ácido trifluoroacético (130 ml) durante 1/2 hora a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción en dietil éter. Se retiró el precipitado por filtración, se lavó con dietil éter y se secó. Rendimiento: 18 g de (Z)-[1-(2-feniletetil)-1*H*-bencimidazol-2-il](4-piperidinil)metanona-trifluoroacetato (1:1) (producto intermedio 20) (94,0%). (p.f. 202,2°C)

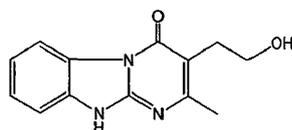
c) Preparación del producto intermedio 21



Se agitó una mezcla del producto intermedio 20 (0,0276 mol), AlCl₃ (0,187 mol) y NaCl (0,187 mol) durante 1 hora a 150°C (fusión). Se descompuso la mezcla de reacción en una mezcla de hielo, agua y NaOH al 50%. Se extrajo con diclorometano y se separó la fase orgánica, se secó, se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo (4,3 g) sobre un filtro de vidrio sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/(CH₃OH/NH₃) 90/10). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Se convirtió el residuo en la sal del ácido (E)-2-butenodioico (2:3) en etanol. Se retiró la sal por filtración y se secó. Rendimiento: 1,8 g de 6-(4-piperidiniliden)-6*H*-bencimidazo[2,1-*b*][3]benzoazepina·(E)-2-butenodioato (2:3) (13,4%) (producto intermedio 21). (p.f. 229,4°C)

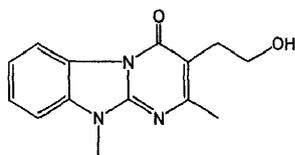
Ejemplo A7

a) Preparación del producto intermedio 22



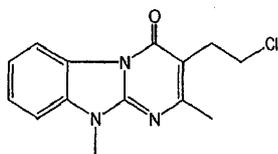
Se agitó una mezcla de 2-amina-1*H*-bencimidazol (0,04 mol), 3-acetildihidro-2(3*H*)-furanona (0,53 mol) y ácido 4-metilbencenosulfónico (4 g) en xileno (930 ml) y se mantuvo a reflujo durante la noche y luego se enfrió. Se retiró el precipitado por filtración y se agitó en H₂O (200 ml), Na₂CO₃ (5 g) y CH₂Cl₂ (500 ml). Se retiró el precipitado por filtración, se llevó a ebullición en CH₃OH, se retiró por filtración y se secó. Rendimiento: 47,4 g de 3-(2-hidroxiethyl)-2-metil-pirrido[1,2-*a*]bencimidazol-4(10*H*)-ona (producto intermedio 22).

b) Preparación del producto intermedio 23



- 5 Se agitó una mezcla del producto intermedio 22 (0,025 mol) y K_2CO_3 p.a. (0,03 mol) en DMF (70 ml) a $50^\circ C$. Se añadió gota a gota yoduro de metilo (0,03 mol). Se agitó la mezcla a $50^\circ C$ durante 4 horas y se enfrió. Se evaporó el disolvente. Se llevó el residuo a ebullición en CH_3OH . Se retiró el precipitado por filtración y se secó. Se purificó el residuo mediante HPLC sobre gel de sílice (eluyente: $CH_2Cl_2/(CH_3OH/NH_3)$ 97/3). Se recogieron dos fracciones puras y se evaporaron sus disolventes. Rendimiento: 2,08 g de 3-(2-hidroxietil)-2,10-dimetil-pirimido[1,2-a]bencimidazol-4(10H)-ona (producto intermedio 23).

10 c) Preparación del producto intermedio 24



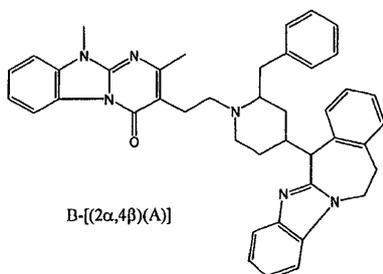
- 15 Se agitó una mezcla del producto intermedio 23 (0,02 mol) y $SOCl_2$ (0,06 mol) en $CHCl_3$ (50 ml) y se mantuvo a reflujo durante 4 horas y luego se enfrió. Se añadió H_2O . Se alcalinizó la mezcla con K_2CO_3 y se separó en sus fases. Se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 . Se secó la fase orgánica combinada ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo en CH_3CN . Se retiró el precipitado por filtración y se secó. Rendimiento: 3,44 g del producto intermedio 24.

20 B. PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS FINALES

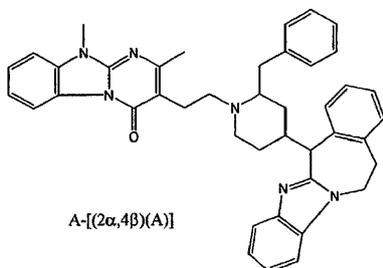
Ejemplo B1

Preparación del compuesto 1

25



y preparación del compuesto 2



30

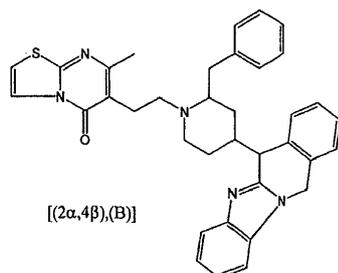
- 35 Se agitó una mezcla del producto intermedio 24 (0,021 mol), el producto intermedio 5 (0,015 mol), Na_2CO_3 (0,021 mol) y KI (1 g) en MIBK (500 ml) y se mantuvo a reflujo durante 72 horas. Se evaporó el disolvente. Se repartió el residuo entre agua y CH_2Cl_2 . Se separaron las fases. Se volvió a extraer la fase acuosa con CH_2Cl_2 . Se secó la fase orgánica separada ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo sobre gel de sílice sobre un filtro de vidrio (eluyente: $CH_2Cl_2/(CH_3OH/NH_3)$ de 97/3 a 94/6). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo en CH_3CN , se retiró por filtración y se secó. Se separó esta fracción (6,95 g) en sus enantiómeros sobre Chiralcel OD (eluyente: hexano/ C_2H_5OH + 0,04% de Et_3N) 58/42). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Se disolvió la fracción 1 en 2-propanol/etanol (95/5) y se convirtió en la

sal del ácido (E)-2-butenodioico (2:3). Se retiró el precipitado por filtración y se secó. Se secó esta fracción. Rendimiento: 2,2 g de (A)[(2 α ,4 β)(A)] 3-[2-(4-(11,12-dihidro-6*H*-bencimidazo[2,1-*b*][3]benzazepin-6-il)-2-(fenilmetil)-1-piperidinil)etil]-2,10-dimetil-pirimido[1,2-*a*]bencimidazol-4(10*H*)-ona (compuesto 2) (45%). Se disolvió la fracción 2 en 2-propanol/etanol (95/5) y se convirtió en la sal del ácido (E)-2-butenodioico (2:3). Se retiró el precipitado por filtración y se secó. Se secó esta fracción. Rendimiento: 2,1 g de (B)[(2 α ,4 β)(A)] 3-[2-(4-(11,12-dihidro-6*H*-bencimidazo[2,1-*b*][3]benzoazepin-6-il)-2-(fenilmetil)-1-piperidinil)etil]-2,10-dimetil-pirimido[1,2-*a*]bencimidazol-4(10*H*)-ona-(E)-2-butenodioato (2:3) hidratado (1:1) (compuesto 1) (43%).

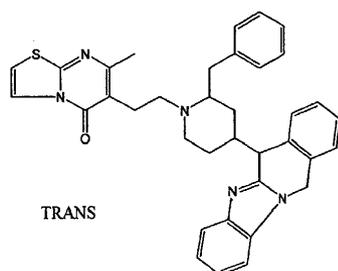
Ejemplo B2

10

Preparación del compuesto 3

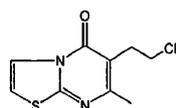


15 y preparación del compuesto 4



Reacción bajo flujo de N₂. Se agitó una mezcla de

20



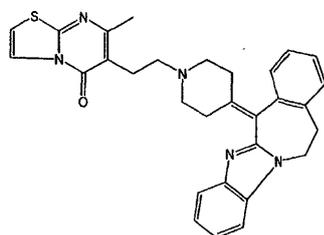
(0,0185 mol), el producto intermedio 8 (0,0092 mol), NaHCO₃ (0,0185 mol) y KI (1 g) en MIK (200 ml) y se mantuvo a reflujo durante varias horas. Se evaporó el disolvente. Se llevó el residuo a H₂O y CH₂Cl₂ y se separó la mezcla en sus fases. Se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂. Se secó la fase orgánica combinada (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo sobre gel de sílice sobre un filtro de vidrio (eluyente: CH₂Cl₂/(CH₃OH/NH₃) 97/3). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo de nuevo mediante HPLC sobre RP 18 (eluyente: [NH₄OAc (al 0,5% en H₂O)/CH₃CN 90/10]/CH₃CN 60/40). Se recogieron dos fracciones puras y se evaporaron los disolventes orgánicos. Se extrajeron los concentrados acuosos con CH₂Cl₂. Se separaron las fases orgánicas, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: fracción 1 y 0,98 g del compuesto 4 (isómero trans) (Fracción 2, 18%). Se cristalizó la fracción 1 en CH₃CN. Se retiró el precipitado por filtración y se secó. Rendimiento: 0,8 g del compuesto 3 (enantiómero [(2 α ,4 β)(B)]) (15%).

30

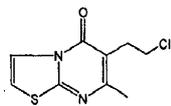
Ejemplo B3

35

Preparación del compuesto 5



Se agitó una mezcla de

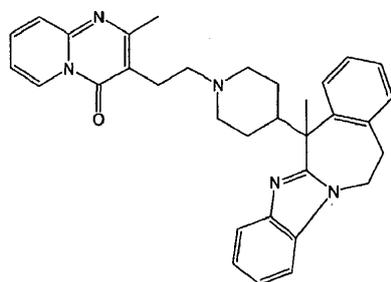


- 5 (0,01 mol), el producto intermedio 13 (0,01 mol), Na_2CO_3 (0,025 mol) y KI (una cantidad catalítica) en MIBK (200 ml) durante 24 horas a 120°C . Se enfrió la mezcla de reacción y se filtró sobre Dicalite. Se evaporó el filtrado. Se purificó el residuo sobre un filtro de vidrio sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 96/4). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Se recristalizó el residuo (3,9 g) en CH_3CN . Se retiró el producto por filtración y se secó. Rendimiento: 2,3 g de 6-[2-[4-(11,12-dihidro-6H-benzimidazo[2,1-b][3]benzoazepin-6-iliden)-1-piperidinil]etil]-7-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (compuesto 5) (45,3%) (p.f. $224,9^\circ\text{C}$).

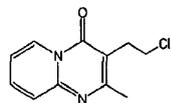
Ejemplo B4

Preparación del compuesto 6

15



Se agitó una mezcla del producto intermedio 16 (0,0023 mol),



20

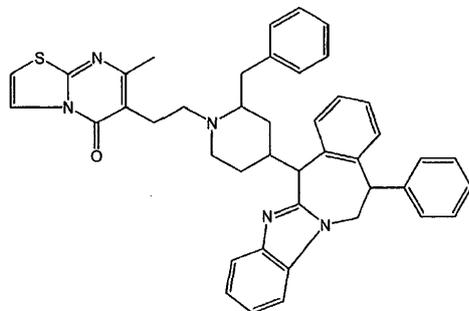
- (0,0046 mol), Na_2CO_3 (0,0046 mol) y KI (0,0046 mol) en MIBK se agitó durante 24 horas. Se hidrolizó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna abierta corta sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 95/5), luego mediante cromatografía de líquidos de alta resolución sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 97/3). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,250 g del compuesto 6 (23%)

25

(p.f.: $133,9^\circ\text{C}$).

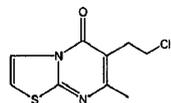
30 Ejemplo B5

Preparación del compuesto 7



35

Se agitó una mezcla del producto intermedio 18 (0,0063 mol),

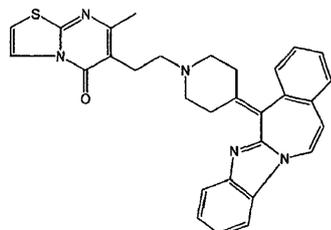


(0,0127 mol), Na₂CO₃ (0,0127 mol) y KI (0,0127 mol) en MIBK (200 ml) y se mantuvo a reflujo durante la noche. Se añadió H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂. Se purificó el residuo mediante cromatografía de líquidos de alta resolución sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/(CH₃OH/NH₃) 95/5). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Se lavó el residuo con CH₃CN y se secó. Rendimiento: 1 g del compuesto 7 (28%) (p.f.: 213,2°C).

5

Ejemplo B6

Preparación del compuesto 8



10

Se agitó una mezcla de 6-(2-cloroetil)-7-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,012 mol), el producto intermedio 13 (0,01 mol), Na₂CO₃ (0,01 mol) y KI (0,01 g) en MIBK (200 ml) y se mantuvo a reflujo durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción en agua. Se separaron las fases y se volvió a extraer la fase acuosa con 4-metil-2-pentanona. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo sobre un filtro de vidrio sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/(CH₃OH/NH₃) 90/10/1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo en acetonitrilo. Se retiró el producto por filtración y se secó. Rendimiento: 2,2 g de 6-[2-[4-(6H-benzimidazo[2,1-b][3]benzoazepin-6-iliden)-1-piperidinil]etil]-7-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (compuesto 8) (43,5%) (p.f.: 178,8°C).

15

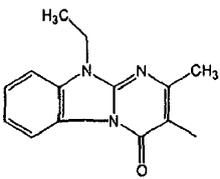
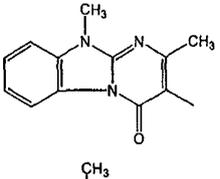
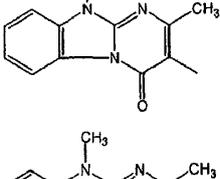
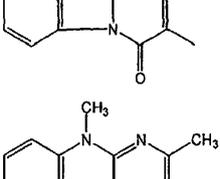
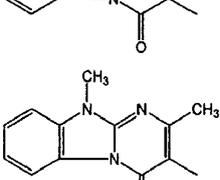
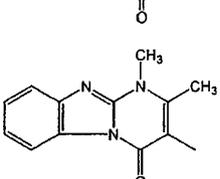
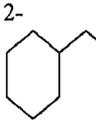
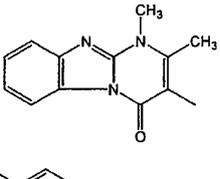
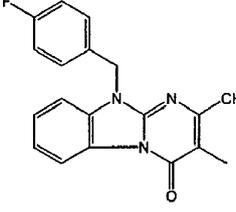
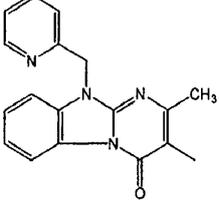
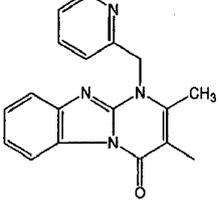
20

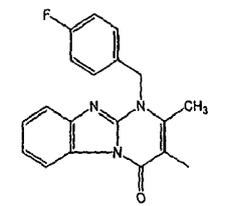
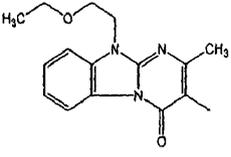
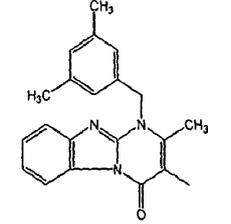
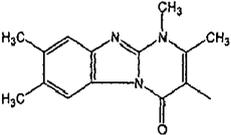
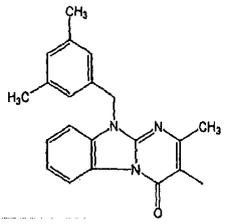
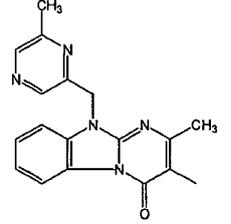
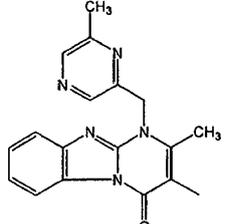
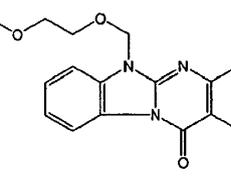
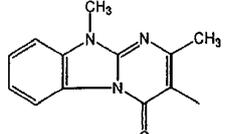
Se prepararon los compuestos ejemplificados en las siguientes tablas de manera análoga a uno de los ejemplos B1 a B6 anteriores.

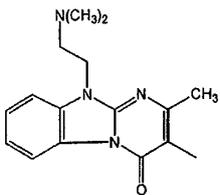
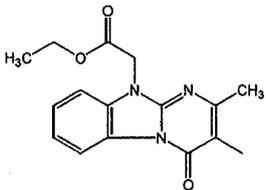
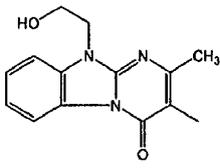
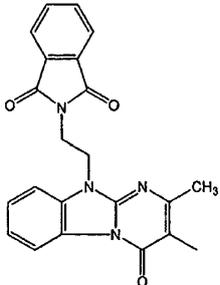
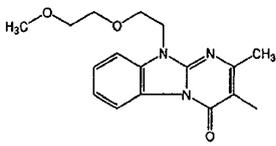
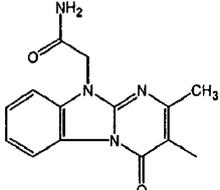
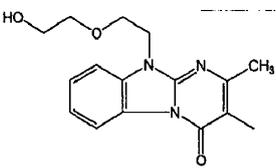
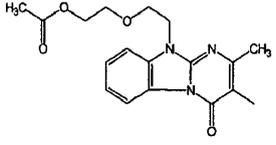
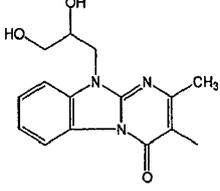
Tabla 1:

N.º de comp.	N.º de ej.	R ¹	R	X	Datos físicos y esteoquímica
9	B1	2-bencilo		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2α,4α)(B)]
10	B1	2-bencilo		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2α,4α)(B)]
11	B1	2-bencilo		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2α,4α)(B)]; ·H ₂ O (1:2)

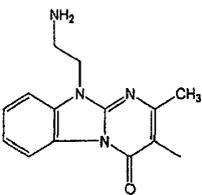
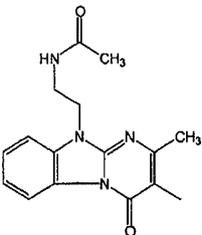
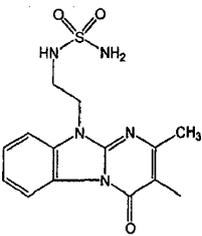
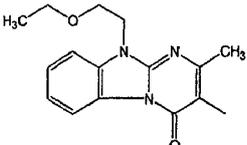
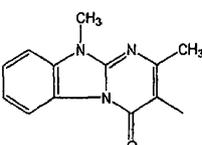
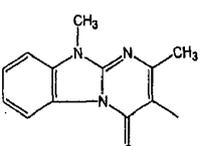
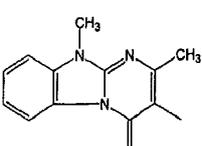
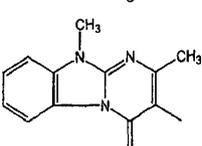
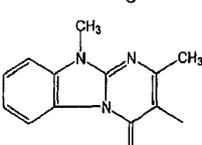
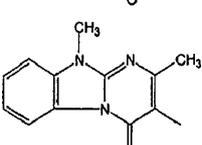
ES 2 475 240 T3

12	B1	2-bencilo		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α ,4 α)(B)]
13	B1	2-bencilo		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α ,4 β)(B)]
14	B1	H		-CH ₂ -CH ₂ -	
15	B1	2-bencilo		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α ,4 β)(A); E)-2-butenodioato (2:3)]
16	B1	2-bencilo		-CH ₂ -CH ₂ -	[A(2 α ,4 β)(B)]
17	B1	2-bencilo		-CH ₂ -CH ₂ -	[B(2 α ,4 α)(B)]
18	B1	2- 		-CH ₂ -CH ₂ -	
19	B1	2-bencilo		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α ,4 α)(B)]
20	B1	2-bencilo		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α ,4 α)(B)]
21	B1	2-bencilo		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α ,4 α)(B)]

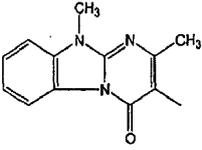
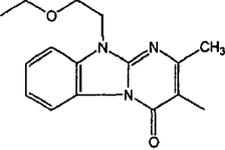
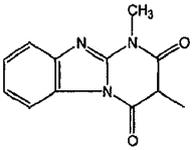
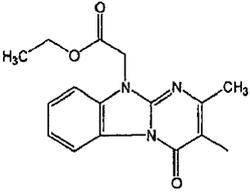
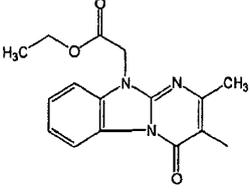
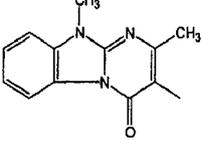
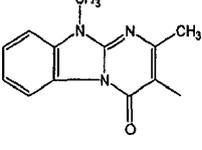
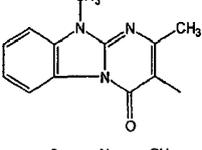
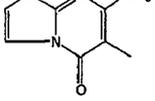
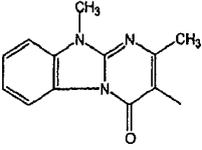
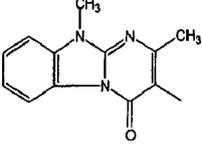
22	B1	2-bencilo		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α ,4 α)(B)]
23	B1	2-bencilo		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α ,4 α)(B)]
24	B1	2-bencilo		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α ,4 α)(B)]
25	B1	2-bencilo		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α ,4 α)(B)]
26	B1	2-bencilo		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α ,4 α)(B); ·H ₂ O (1:1)]
27	B1	2-bencilo		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α ,4 α)(B)]
28	B1	2-bencilo		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α ,4 α)(B)]
29	B1	2-bencilo		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α ,4 α)(B)]
30	B1	2-bencilo		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α ,4 α)(A)]

31	B1	2-bencilo		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α ,4 α)(B)]
32	B1	2-bencilo		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α ,4 α)(B)]
33	B1	2-bencilo		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α ,4 α)(B)]
34	B1	2-bencilo		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α ,4 α)(B); ·H ₂ O (1:1)]
35	B1	2-bencilo		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α ,4 α)(B); ·H ₂ O (1:1)]
36	B1	2-bencilo		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α ,4 α)(B); ·H ₂ O (1:1)]
37	B1	2-bencilo		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α ,4 α)(B)]
38	B1	2-bencilo		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α ,4 α)(B); ·H ₂ O (1:1)]
39	B1	2-bencilo		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α ,4 α)(B); ·H ₂ O (1:1)]

ES 2 475 240 T3

40	B1	2-bencilo		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α ,4 α)(B)]
41	B1	2-bencilo		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α ,4 α)(B)]
42	B1	2-bencilo		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α ,4 α)(B)]
43	B1	2-bencilo		(CH ₂) ₂ -C(=O)-	[(2 α ,4 α)(A)]
44	B1	2-bencilo		-CH ₂ -CH ₂ -	[A(2 α ,4 β)(A)]
45	B1	2-bencilo		-CH ₂ -CH ₂ -	[B(2 α ,4 β)(A)]
46	B1	2-bencilo		-CH ₂ -CH ₂ -	[A(2 α ,4 β)(B)]; tri-fluoroacetato (1:1)
47	B1	2-bencilo		-CH ₂ -CH ₂ -	[B(2 α ,4 β)(B)]; tri-fluoroacetato (1:1)
48	B1	2-bencilo		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α ,4 β)(A)]
49	B1	2-bencilo		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α ,4 β)(A)]; (-)-[S(R*,R*)]-2,3-dihidroxibutanodioato (1:2)

ES 2 475 240 T3

50	B1	2-bencilo		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α ,4 β)(A)]; ·HCl (1:3)·H ₂ O (1:2)
51	B1	2-bencilo		-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α ,4 β)(A)]; ·H ₂ O (1:2)
52	B1	2-bencilo		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α ,4 β)(A)]
53	B1	2-bencilo		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α ,4 β)(A)]
54	B1	2-bencilo		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α ,4 β)(A)]; (E)-2-butenodioato (1:1)
55	B1	2-bencilo		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α ,4 β)(A)]; (E)-2-butenodioato (1:1)·H ₂ O (1:2)
2	B1	2-bencilo		-CH ₂ -CH ₂ -	[A(2 α ,4 β)(A)]; (E)-2-butenodioato (2:3)·H ₂ O (1:1)
1	B1	2-bencilo		-CH ₂ -CH ₂ -	[B(2 α ,4 β)(A)]; (E)-2-butenodioato (2:3)·H ₂ O (1:1)
56	B1	2-bencilo		-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α ,4 α)(B)]
57	B1	2-bencilo		-CH ₂ -CH ₂ -	[A(2 α ,4 α)(A)]
58	B1	2-bencilo		-CH ₂ -CH ₂ -	[B(2 α ,4 α)(A)]

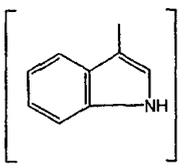
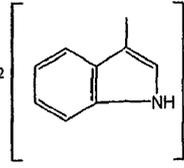
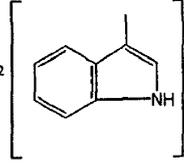
ES 2 475 240 T3

59	B1	2-bencilo			[(2 α ,4 α)(A)]
60	B1	2-bencilo		-CH ₂ -CH ₂ -	[(2 α ,4 α)(B)]
109	B1	2-bencilo		-CH ₂ -	[(2 α ,4 α)(B)]
152	B1	H		-CH ₂ -CH ₂ -	
153	B1	H		-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	E)-2-butenodioato (2:5)

Tabla 2:

N.º de comp.	N.º de ej.	R ¹		Datos físicos y estereoquímica
61	B2	H	-CH=CH-S-	
62	B2	H	-CH ₂ -CH ₂ -S-	
63	B2	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -S-	
64	B2	H	-CH=CH-CH=CH-	
65	B2	H	-CH ₂ -C(CH ₃)=N-N(CH ₃)-	
66	B2	H	-C(CH ₃)=N-N(CH ₃)-	
67	B2	H	-CH=CH-N(CH ₃)-	
68	B2	H	-O-C(CH ₃)=CH-	
69	B2	H	-CH=C(CH ₃)-N(CH ₃)-	
70	B2	H	-CH=C(CH ₃)-CH=CH-	
71	B2	H	-C(CH ₃)=CH-S-	
72	B2	H	-CH=CH-CH=C(CH ₃)-	
73	B2	2-bencilo	-CH=CH-S-	[(2 α ,4 β)(B)]
74	B2	2-bencilo	-CH=CH-S-	[(2 α ,4 α)(A)]
75	B2	2-bencilo	-CH=CH-S-	[(2 α ,4 α)(B)]

ES 2 475 240 T3

76	B2	2-bencilo	-CH=CH-S-	[(2 α ,4 β)(A); (E)-2-butenodioato (1:2)-etanolato (1:1)]
77	B2		-CH=CH-S-	[(2 α ,4 α)(A)]
78	B2	2 	-CH=CH-S-	[(2 α ,4 β)(B)]
79	B2	2 	-CH=CH-S-	[(2 α ,4 α)(B)]
80	B2	2-bencilo	-CH=CH-CH=CH-	[(2 α ,4 α)(B)]
81	B2	2-bencilo	-CH=CH-CH=CH-	[(2 α ,4 β)(A)]
82	B2	2-bencilo	-CH=CH-CH=CH-	[(2 α ,4 β)(B)]
83	B2	2-naftilmetilo	-CH=CH-S-	[(2 α ,4 β)(A)]
84	B2	2-naftilmetilo	-CH=CH-S-	[(2 α ,4 β)(B)]
85	B2	2-naftilmetilo	-CH=CH-S-	[(2 α ,4 α)(B)]
86	B2	2-naftilmetilo	-CH=CH-S-	[(2 α ,4 α)(A); ·H ₂ O (1:1)-etanolato (1:1)]
87	B2	3-metilo	-CH=CH-S-	A-trans
88	B2	3-metilo	-CH=CH-S-	B-trans
89	B2	3-metilo	-CH=CH-CH=CH-	[(3 α ,4 β)(B)]
90	B2	3-(4-fluorobencilo)	-CH=CH-S-	[(2 α ,4 β)(A)]
91	B2	3-(4-fluorobencilo)	-CH=CH-S-	[(2 α ,4 β)(B)]
92	B2	3-(4-fluorobencilo)	-CH=CH-S-	[(2 α ,4 α)(A)]
93	B2	3-(4-fluorobencilo)	-CH=CH-S-	[(2 α ,4 α)(B)]
94	B2	3-metilo	-CH=CH-CH=CH-	[(3 α ,4 β)(A)]
95	B2	2-bencilo	-CH=C(CH ₃)-N(CH ₃)-	[(2 α ,4 α)(B)]
96	B2	2-bencilo	-CH=CH-N(CH ₃)-	[(2 α ,4 α)(B)]
97	B2	2-bencilo	-CH=CH-CH=C(CH ₃)-	[(2 α ,4 α)(B)]
98	B2	2-bencilo	-CH ₂ -CH ₂ -S-	[(2 α ,4 α)(B)]
99	B2	2-bencilo	-CH ₂ -C(CH ₃)=N-N(CH ₃)-	[(2 α ,4 α)(B)]
100	B2	2-bencilo	-CH=C(CH ₃)-CH=CH-	[(2 α ,4 α)(B)]
101	B2	2-bencilo	-C(CH ₃)=CH-C(CH ₃)=CH-	[(2 α ,4 α)(B)]
102	B2	2-bencilo	-CH=C(Cl)-CH=C(Cl)-	[(2 α ,4 α)(B)]
103	B2	2-bencilo	-CH=C(CF ₃)-CH=C(Cl)-	[(2 α ,4 α)(B)]
104	B2	4-metilo	-CH=CH-S-	

105	B2		-CH=CH-CH=CH-	
106	B2	2-bencilo	-CH=CH-S-	[A(2 α ,4 α)(B)]
107	B2	2-bencilo	-CH=CH-S-	[B(2 α ,4 α)(B)]
108	B2		-CH=CH-S-	

Tabla 3:

N.º de comp.	N.º de ej.	R ²		Datos físicos y estereoquímica
6	B4	a-metilo	-CH=CH-CH=CH-	hidratado (1:1)
110	B4	a-metilo	-CH=CH-S-	
111	B4	a-bencilo	-CH=CH-CH=CH-	
112	B5	b-bencilo	-CH=CH-CH=CH-	
7	B5	b-bencilo	-CH=CH-S-	
113	B4	a-fenilo	-CH=CH-S-	

Tabla 4:

N.º de comp.	N.º de ej.				Datos físicos y estereoquímica
114	B1	-CH=CH-CH=CH-	-CH=CH-S-	-CH=CH-CH=CH-	H ₂ O (1:1) (E)-2-butenodioato (1:1)
115	B1	-CH=CH-S-	-CH=CH-S-	-CH=CH-CH=CH-	H ₂ O (2:1) (E)-2-butenodioato (2:3)
116	B1	-CH=CH-CH=CH-	-CH=CH-CH=CH-	-N=CH-CH=CH-	
117	B1	-CH=CH-S-	-CH=CH-CH=CH-N=CH-CH=CH-	-N=CH-CH=CH-	
118	B1	-CH=CH-S-	-CH=CH-N(CH ₃)-	-N=CH-CH=CH-	

Tabla 5:

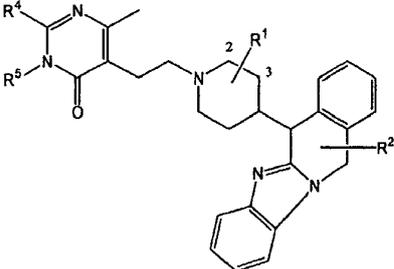
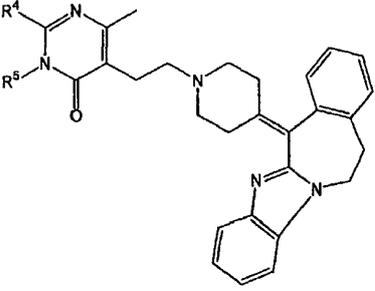
					
N.º de comp.	N.º de ej.	R ¹	R ²		Datos físicos y estereoquímica
119	B2	2-bencilo	H	-CH=CH-S-	cis
3	B2	2-bencilo	H	-CH=CH-S-	[(2 α ,4 β)(B)]
4	B2	2-bencilo	H	-CH=CH-S-	trans
120	B2	2-bencilo	H	-CH=CH-CH=CH-	[(2 α ,4 β)(B)]
121	B2	2-bencilo	H	-CH=CH-CH=CH-	[(2 α ,4 β)(A)]
122	B2	H	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	
123	B2	H	H	-CH ₂ -CH ₂ CH ₂ -S-	
124	B2	H	H	-CH=CH-CH=CH-	
125	B2	H	H	-CH ₂ -CH ₂ -S-	
126	B2	H	H	-C(CH ₃)=CH-S-	
127	B2	H	H	-CH=C(CH ₃)-CH=CH-	
128	B2	H	H	-CH=CH-CH=C(CH ₃)-	
129	B2	H	H	-CH ₂ C(CH ₃)=N-N(CH ₃)-	
130	B2	H	H	-CH=CH-N(CH ₃)-	
131	B2	H	H	-CH=C(CH ₃)-N(CH ₃)-	
132	B2	H	H	-O-C(CH ₃)=CH-	(E)-2-butenodioato (1:2)
133	B2	H	H	-C(CH ₃)=N-N(CH ₃)-	·H ₂ O (1:1)
134	B2	2-bencilo	H	-CH=CH-CH=CH-	[(2 α ,4 α)(B)]
135	B2	2-bencilo	H	-CH=CH-CH=CH-	[(2 α ,4 α)(A)]
136	B2	H	H	-CH=CH-S-	·etanodioato (2:5)·H ₂ O (2:1)

Tabla 6:

			
N.º de comp.	N.º de ej.		Datos físicos y estereoquímica
5	B3	-CH-CH-S-	
137	B3	-CH ₂ -CH ₂ -S-	

138	B3	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -S-
139	B3	-CH=CH-CH=CH-

Tabla 7:

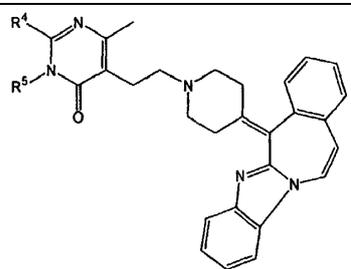
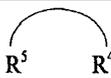
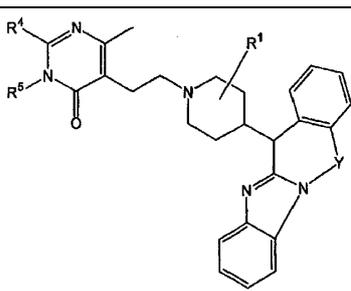
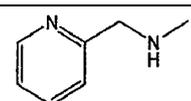
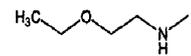
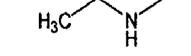
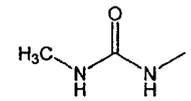
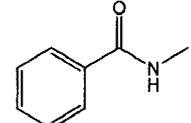
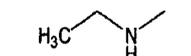
			
N.º de comp.	N.º de ej.		Datos físicos y estereoquímica
140	B6	-CH=CH-CH=CH-	
141	B6	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -S-	
8	B6	-CH=CH-S-	
142	B6	-CH ₂ -CH ₂ -S-	

Tabla 8:

						
N.º de comp.	N.º de ej.	Y	R ¹	R ⁴	R ⁵	Datos físicos y estereoquímica
143	B2	-CH ₂ -CH ₂ -	H		-CH ₃	·H ₂ O (1:1) [(2α,4α)(B)] (Z)-2-butenodioato (1:3)·H ₂ O (1:1) ·HCl (1:3)·H ₂ O (1:2)·2-propanolato (2:1)
144	B1	-CH ₂ -CH ₂ -	H		-CH ₃	
145	B1	-CH ₂ -CH ₂ -	H		-CH ₃	
146	B1	-CH ₂ -CH ₂ -	H		-CH ₃	
150	B1	-CH ₂ -CH ₂ -	2-bencilo	-NH ₂	-CH ₃	
147	B2	-CH ₂ -	H	-NH ₂	-CH ₃	
148	B2	-CH ₂ -	H		-CH ₃	
149	B2	-CH ₂ -	H		-CH ₃	
151	B2	-CH ₂ -	H		-CH ₃	

C. EJEMPLOS FARMACOLÓGICOS

C.1. Farmacología *in vivo*

Modelo de lesión cerrada en la cabeza (CHI, *closed head injury*)

5 Se usó un modelo de rata clínicamente relevante para la lesión cerebral traumática para someter a prueba los compuestos según la invención. Este modelo imita varias características clínicas de lesión cerebral traumática, tales como aumento de PIC, disminución de la presión de perfusión cerebral, alteraciones morfológicas incluyendo lesión axónica difusa, necrosis neuronal y contusión, deterioro de la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral y reducción de la oxigenación del cerebro y se aplicó para el examen de fármacos con efectos de reducción de la PIC.

10 Se indujo traumatismo en ratas Sprague-Dawley intubadas, anestesiadas con isoflurano (isoflurano al 1,5% en una mezcla del 30% de O₂ y el 70% de N₂O) (380-400 g) situadas de manera estereotáxica sobre una mesa montada sobre 4 resortes. Se dejó caer un cilindro de acero de 400 g, protegido con un disco de silicio de 9 mm de diámetro, sobre el cráneo sin protección desde una altura de o bien 70 cm o bien 50 cm (respectivamente lesión en la cabeza "grave" y "moderada"). Se centró la zona de impacto entre bregma y lambda. Se registró la PIC usando una sonda de microsensor Codman insertada en la corteza parietal. En ambas lesiones en la cabeza grave y moderada, la PIC aumentó inmediatamente después del traumatismo y permaneció elevada durante varios días. Se usó el modo de lesión en la cabeza grave para la evaluación de los efectos farmacológicos inmediatamente después de traumatismo (procedimiento de examen). Cuando estaban previstas la supervivencia y recuperación de la anestesia, se aplicó el modo de lesión en la cabeza moderada. En estudios farmacológicos, se incluyeron animales con una PIC patológica de entre 12,5 y 35 mm Hg. Se expresaron los cambios en PIC, tensión arterial media (TAM) y presión de perfusión cerebral PPC (=TAM-PPC) como el porcentaje del valor inicial al comienzo del tratamiento. *Procedimiento de examen:* de manera semanal, se compararon 4 grupos tratados de 3 ratas con 3 animales tratados con solución salina. Puesto que los métodos estadísticos convencionales requieren una mayor cantidad de animales, se usó un procedimiento secuencial. Los métodos secuenciales operan en diferentes fases. En cada fase, se seleccionó un grupo de animales tan homogéneo como fue posible. Se asignaron los animales aleatoriamente o bien a fármacos o bien a solución salina. El procedimiento permitió tomar la decisión de rechazar el fármaco, aceptar el fármaco como agente activo o continuar con un nuevo grupo de animales en una siguiente fase. Dado el nivel relevante biológico de actividad que debe detectarse, se conocía y se fijó la fracción esperada de resultados falsos negativos y positivos. Se usó una prueba de rangos agrupados de dos muestras secuenciales. Mostró ser óptimo un diseño secuencial de tres fases con un número relativamente pequeño de animales en cada fase. A pesar de la variabilidad en los datos individuales, el procedimiento aceptó de manera sistemática tratamientos de referencia tales como manitol como agente activo, mientras que se rechazaron los controles. Dosis i.v. clínicamente relevantes de manitol (3 g a lo largo de 45 min) redujeron de manera sistemática la PIC (reducción media de aproximadamente el 20%).

35

Tabla 1: Resultados del procedimiento de examen.

<i>Tratamiento</i> ⁽¹⁾	<i>% de delta</i> ⁽²⁾	<i>Decisión</i> ⁽³⁾
Compuesto 9	-12,4	activo
Compuesto 15	-23,3	activo
Compuesto 17	-8,9	activo
Compuesto 30	-9,3	activo
Compuesto 32	-13,9	activo
Compuesto 44	-14,8	activo
Compuesto 45	-13,1	activo
Compuesto 47	-12,0	activo
10% de CD	5,1	no activo
10% de CD+3H2T	10,0	no activo
20% de CD	19,1	no activo
20% de CD+HCl	2,4	no activo
Manitol ¹	-21,7	activo
Manitol ²	-22,1	activo
Manitol ³	-13,0	activo
Manitol ⁴	-19,3	activo
Manitol ⁵	-19,9	activo

(1) Compuestos experimentales administrados como bolo de 1 mg/kg administrado en 1 min, seguido por una

infusión de 0,5 mg/kg/min durante 44 min; disolventes administrados como un bolo de 0,4 ml en 1 min seguido por una infusión de 0,2 ml/min durante 44 min; manitol administrado como una infusión de 67 mg/kg/min durante 45 min. (2) % de delta: cambio promedio de la PIC relativa desde el nivel inicial a lo largo del periodo de tratamiento. (3) Decisión: basándose en la evaluación estadística secuencial. CD = disolvente de hidroxipropil-β-ciclodextrina H2T = disolvente de ácido tartárico
 Manitol¹⁻⁵: se evaluó el manitol 5 veces en pruebas separadas (controles positivos).

Se menciona el resultado de cada prueba.

10 *Estudios adicionales*

La tabla 2 muestra los cambios en algunas variables fisiológicas relevantes registradas durante el tratamiento tras CHI grave en ratas. Se inició el tratamiento a los 20 min tras la lesión en la cabeza grave e implicó la administración de una dosis de 0,5 mg/kg/min durante 10 minutos, seguido por 0,1 mg/kg/min durante 50 min.

15 Tabla 2: Cambios en variables fisiológicas relevantes durante el tratamiento tras CHI grave en ratas.

	Disolvente (n = 10)	Compuesto 2 (n = 10)	Compuesto 1 (n = 10)	Racemato (comp. 1 y comp. 2) (n = 10)
PIC (%)	1,6 (-9,4;11,1)	-15,3 (-20,0;-9,5)*	-15,4 (-22,6; -11,5)*	-19,1 (-24,9; -10,8)*
TAM (%)	-1,2 (-2,7; 3,7)	18,8 (-2,0; 31,0)*	-3,6 (-11,9; -1,5)	0,6 (-5,1; 8,5)
PPC (%)	-1,3 (-8,0; 5,8)	24,2 (0,9; 43,6)*	-1,9 (-8,9; 0,4)	7,5 (-2,4; 15,5)
ETCO ₂ (%)	8,0 (-1,2; 12,9)	-4,4 (-8,9; 2,3)*	2,2 (-0,8; 8,4)	2,4 (-7,8; 3,8)
Frecuencia cardiaca (%)	-2,7 (-5,4; 3,9)	-9,6 (-21,8; 0,7)	-4,1 (-11,4; 1,9)	5,6 (-11,7; 0,4)
Frecuencia respiratoria (%)	3,6 (-4,3; 11,8)	6,6 (-1,3; 14,6)	5,3 (-3,3; 13,6)	9,6 (3,0; 14,8)

Cambio promedio a lo largo de todo el periodo de tratamiento, expresado como % de cambio del valor inicial. Los valores son medianas (I.C. del 95%).

* = Significativamente diferente del grupo con disolvente (p < 0,05, prueba de Dunnett)

20 Disolvente: 10% de hidroxipropil-beta-ciclodextrina, ácido tartárico, NaOH y manitol en agua libre de pirógenos; pH = 4; osmolaridad de 312-314 mOsm/kg; concentración de compuesto de 2 mg/ml

Compuesto: 3-[2-[4-(11,12-dihidro-6H-bencimidazo[2,1-b][3]benzoazepin-6-il)-2-(fenilmetil)-1-piperidinil]etil]-2,10-dimetil-pirimido[1,2-a]bencimidazol-4(10H)-ona·(E)-2-butenodioato (2:3) hidratado (1:1)

25 Compuesto 2: (A)[(2α,4β)(A)]

Compuesto 1: (B)[(2α,4β)(A)]

Racemato (comp. 1 y comp. 2): (2α,4β)(A), es decir la mezcla racémica de los compuestos I y II

PIC: Presión intracraneal

TAM: Tensión arterial media

PPC: Presión de perfusión cerebral

30 ETCO₂: CO₂ al final de la espiración

El efecto significativo del compuesto 2 sobre la TAM es mucho menos pronunciado cuando se administra el compuesto en una infusión continua de 0,1 mg/kg.min. En este caso, no está presente un pico de tensión arterial y no se observan aumentos en la TAM mayores del 20% (el aumento de la mediana de TAM al final de la infusión es del 9%, n=6). La reducción máxima de la PIC a esta dosis es comparable a la observada cuando la infusión va precedida por la "dosis de carga" de 5 mg/kg a lo largo de 10 min, pero el tiempo requerido para obtener este efecto es más largo (mediana: 30 min).

40 Respuesta a la dosis para el compuesto 1

Los resultados de un estudio ciego, completamente aleatorizado del efecto de una infusión durante 10 min del compuesto 1 a diferentes dosis (0,125, 0,25, 0,5, 1 y 2 mg/kg/min) en el modelo de CHI de rata indican que durante el tratamiento el compuesto 1 invoca una disminución sostenida dependiente de la dosis de la PIC (figura 1). Partiendo de 1 mg/kg/min, el compuesto 1 produce una reducción en la PIC más larga de manera estadísticamente significativa que en el grupo tratado con disolvente. En el periodo de 10 min tras la infusión, sigue estando presente un efecto sobre la PIC dependiente de la dosis altamente significativo (figura 2).

50 Efectos del compuesto 2, el compuesto 1 y el racemato (comp. 1 y comp. 2) sobre la oxigenación y la concentración de hemoglobina en el cerebro.

La espectroscopía de infrarrojo cercano (NIRS) del cerebro de rata 'in vivo' permite cuantificar de manera no invasiva la saturación de hemoglobina en el cerebro con oxígeno (HbSat) y la concentración de hemoglobina en el cerebro total ([HbTot]). Esta última es una medida para el volumen sanguíneo cerebral (VSC). También pueden monitorizarse los cambios en el estado redox de la enzima mitocondrial citocromo oxidasa (CytOx), un indicador

para la oxigenación de tejido.

Ninguno de los compuestos 2, 1 y el racemato (comp. 1 y comp. 2) tiene un efecto significativo sobre [HbTot] cuando se administran 24 h después de una lesión en la cabeza moderada a una dosis i.v. de 0,5 mg/kg.min durante 10 min, seguido por 0,1 mg/kg.min durante 45 min. Sólo el compuesto 2 induce una reducción pequeña pero estadísticamente significativa de HbSat. HbSat no se ve afectada por el compuesto 1 y el racemato (comp. 1 y comp. 2). A la dosis aplicada, ninguno de los compuestos tiene un efecto sobre el estado redox de CytOx. Estos resultados indican que en las condiciones experimentales aplicadas, un efecto vasoconstrictor sobre los vasos sanguíneos cerebrales, si está presente, es limitado y no se pone en peligro la oxigenación del tejido.

Influencia de la anestesia sobre los efectos del compuesto 2

Se estudiaron los efectos de tratamiento con el compuesto 2 (infusión i.v. a una dosis de 0,1 mg/kg.min durante 30 min) a las 24 h después de un traumatismo moderado usando diferentes anestésicos (isoflurano, hidrato de cloral, pentobarbital). Cuando se usa hidrato de cloral (400 mg/kg por vía i.p.) como anestésico, la PIC disminuye hasta el 75% del valor inicial y la TAM aumenta gradualmente hasta el 110% del valor inicial (medianas, n=6). Estos efectos son comparables con los observados con anestesia de isoflurano. Cuando se usa pentobarbital (60 mg/kg por vía i.p.), el compuesto 2 induce un aumento gradual significativo en la TAM hasta el 141% del valor inicial al final de la infusión, mientras que la PIC disminuye hasta el 64% del valor inicial (medianas, n=6). Estos resultados indican que se observa el mismo patrón de efectos sobre PIC y TAM con diversos tipos de anestesia. El hecho de que el compuesto reduzca la PIC significativamente con anestesia de pentobarbital es importante, ya que a menudo se aplican barbitúricos en pacientes con lesión cerebral traumática. Los barbitúricos también reducen la PIC y puede obtenerse un efecto adicional importante con el compuesto.

El efecto de la aplicación repetida del compuesto 1 y de manitol sobre PIC elevada en ratas con traumatismo.

Se administró 2 veces el compuesto 1 con periodos intermitentes de 20 min a una dosis i.v. de 1 mg/kg/min durante 10 min, empezando una primera vez 20 min después de la inducción de lesión en la cabeza grave.

Se administró manitol por vía i.v. en las mismas ventanas temporales que el compuesto 1 a una dosis de 0,125 g/kg/min. Los animales control recibieron el disolvente (que contenía el 10% de HP- β -CD, pH 4) únicamente.

La infusión con el compuesto 1 da como resultado una rápida reducción de la PIC (figura 3). Este efecto se amplifica después de la finalización de cada periodo de infusión. La tensión arterial disminuye durante el tratamiento con el compuesto 1 pero se restablece de nuevo después de este episodio. Esto contrasta con el manitol, que induce una reducción de la PIC y un aumento en la tensión arterial durante cada infusión seguido por una disminución en la tensión arterial después de la finalización de cada tratamiento.

Sólo puede observarse en los animales tratados con el compuesto 1, una clara disociación entre los cambios en la tensión arterial y la PIC. En cambio, los animales tratados con manitol presentan cambios más o menos análogos en la tensión arterial y la presión intracraneal. Esto indica que el efecto farmacológico del compuesto 1 es diferente del de manitol.

Efecto del compuesto 1 sobre la elevación de la PIC inducida por lesión por frío en conejos

Se indujeron criolesiones en conejos adultos para obtener una PIC patológica que está provocada por edema tisular. Se colocó una varilla de acero inoxidable de 8 mm en coordenadas predeterminadas sobre el cráneo expuesto de conejos anestesiados profundamente y se enfriaron durante 10 min con nitrógeno líquido. Un día después, se volvieron a anestesiarse los animales y se registraron de manera continua la PIC y la tensión arterial tal como se describe para la rata. Después de un periodo de estabilización de 15 min, se infundió el compuesto 1 durante 10 min a una dosis de 2 mg/kg/min. Se administró disolvente (formulación preclínica que contiene el 10% de HP- β -CD, pH 4) durante 10 min a una velocidad de 2 ml/min.

Durante la infusión del compuesto 1, se reduce la tensión arterial y aunque no existe una disminución inmediata en la PIC, la elevación de la PIC que se observa en los animales tratados con disolvente tiende a antagonizarse (figura 4). Cuando se finaliza la infusión de fármaco, la tensión arterial vuelve al valor inicial y se observa una reducción significativa de la PIC que persiste durante todo el periodo de registro.

Estos resultados indican que el compuesto reduce la PIC también en especies distintas de roedores y en estados patológicos diferentes de lesión cerrada en la cabeza.

El efecto del compuesto 1 y sobre la PIC en animales sin traumatismo.

Ratas

Se sometió a prueba el efecto del compuesto 2, el compuesto 1 y el racemato (comp. 1 y comp. 2) sobre la PIC, la

TAM y la PPC en ratas sin traumatismo anestesiadas. Se administraron los compuestos por vía i.v. y se administró la misma dosis que en ratas con traumatismo (0,5 mg/kg/min durante 10 minutos, seguido por 0,1 mg/kg/min durante 50 min). Los resultados fueron comparables a los obtenidos en los animales con traumatismo.

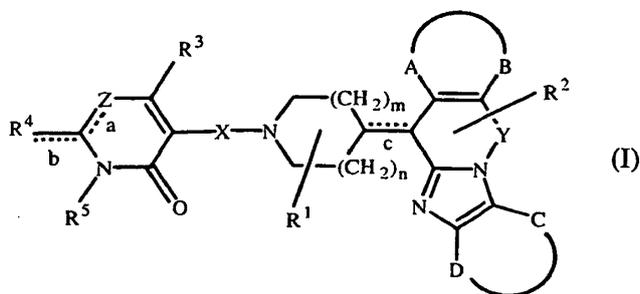
5 *Primates*

Se sometió a prueba el efecto del compuesto 1 sobre la PIC en un número limitado de monos *Rhesus* sin traumatismo anestesiados con una infusión i.v. de una dosis de 2,5 y 5 mg/kg a lo largo de 2,5 y 5 min respectivamente (n=2/condición). El patrón de cambios de PIC y tensión arterial durante y después de la infusión del compuesto se asemeja al patrón de cambios observado en conejos con criolesiones.

Los resultados obtenidos en animales con traumatismo, animales con lesión por frío y animales sin traumatismo indican que los compuestos son activos en diversos estados, incluso en estados normales. Su campo de aplicación incluye probablemente diversos estados patológicos en los que está presente la hipertensión intracraneal. Los compuestos según la invención también pueden usarse por tanto para reducir una PIC (normal), e incluso para prevenir de manera profiláctica una elevación en la PIC, por ejemplo después de una lesión cerebral adquirida.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto según la fórmula general (I),



5

las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables del mismo, las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo y la forma de *N*-óxido del mismo, en la que:

10 m es 1;

n es 1;

a , b , c son independientemente un enlace sencillo o uno doble;

15

X es un radical alcanodiilo C_{1-5} bivalente en el que uno o más grupos $-CH_2-$ pueden estar opcionalmente sustituidos con $-CO-$, o $-NR^7-$ en el que R^7 es alquilcarbonilo

Y es $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ o $-CH=CH-$;

20

Z es N , en cuyo caso a es un doble enlace y b es un enlace sencillo, o es NR^7 en cuyo caso a es un enlace sencillo y R^7 se selecciona del grupo de alquilo, piridinilalquilo, fenilalquilo y pirazinilalquilo;

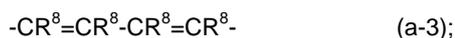
R^1 , R^2 son independientemente hidrógeno, alquilo, bencilo, naftilmetilo, isoindolilo y fenilo;

25

$-A-B-$ es independientemente un radical bivalente de fórmula



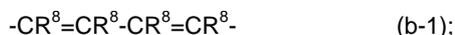
ó



en las que R^8 es hidrógeno; E es un radical bivalente de fórmula $-S-$ o $-NR^7-$ en el que R^7 es alquilo;

30

$-C-D-$ es independientemente un radical bivalente de fórmula



ó



en las que R^8 es hidrógeno;

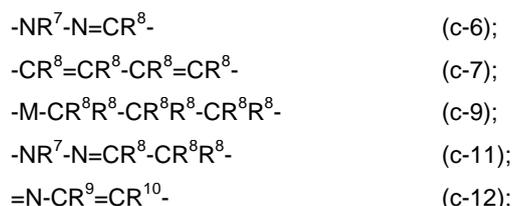
35

R^3 es alquilo u oxo;

R^4 es amino, alquilamino, piridinilalquilamino, fenilcarbonilamino, alquilaminocarbonilamino o alquiloalquilamino;

40 R^5 es alquilo; o R^4 y R^5 pueden formar juntos un radical de fórmula





en las que R⁷ es alquilo, bencilo, piridinilalquilo, alquiloalquilo, pirazinilalquilo, alquiloalquiloalquilo, mono- o dialquilaminoalquilo, alquiloalquiloalquilo, hidroxialquilo, isoindol-1,3-dionilo, aminocarbonilalquilo, hidroxialquiloalquilo, alquilcarbonilalquiloalquilo, aminoalquilo, alquilcarbonilaminoalquilo o alquiloalquilo; R⁸ es hidrógeno, alquilo, halo o haloalquilo; R⁹, R¹⁰ son independientemente hidrógeno, alquilo, halo o haloalquilo; o R⁹ y R¹⁰ pueden formar juntos un radical de fórmula -CR⁸=CR⁸-CR⁸=CR⁸- en la que R⁸ es hidrógeno; y M es un radical bivalente de fórmula -O-, -S- o -NR⁷-, en la que R⁷ es alquilo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es 3-[2-[4-(11,12-dihidro-6H-bencimidazo[2,1-b][3]benzoazepin-6-il)-2-(fenilmetil)-1-piperidinil]etil]-2,10-dimetil-pirimido[1,2-a]bencimidazol-4(10H)-ona, las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables de la misma, las formas estereoquímicamente isoméricas de la misma y la forma de N-óxido de la misma.

3. Sal de adición de ácido según la reivindicación 2, caracterizada porque el compuesto es 3-[2-[4-(11,12-dihidro-6H-bencimidazo[2,1-b][3]benzoazepin-6-il)-2-(fenilmetil)-1-piperidinil]etil]-2,10-dimetil-pirimido[1,2-a]bencimidazol-4(10H)-ona·(E)-2-butenodioato (2:3) hidratado (1:1) y formas estereoisoméricas del mismo.

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 2 y 3, caracterizado porque el compuesto es el enantiómero (A)[(2α,4β)(A)], el enantiómero (B)[(2α,4β)(A)] o una mezcla de los mismos.

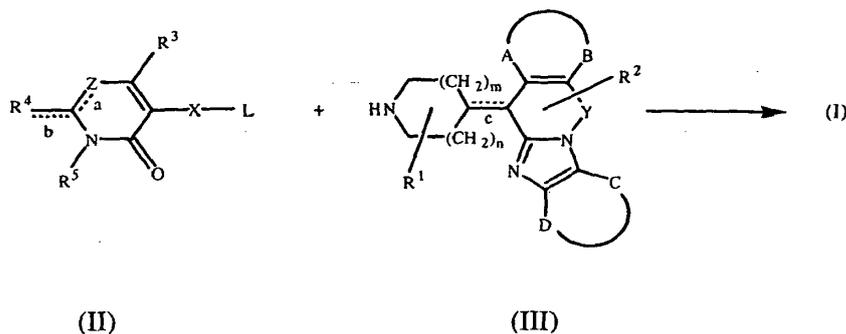
5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso como medicamento.

6. Composición que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

7. Composición según la reivindicación 6, formulada como una disolución o suspensión inyectable o perfundible.

8. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una composición según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 7, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de presión intracraneal (PIC) elevada y/o isquemia secundaria.

9. Proceso para preparar un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque un compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (III) según la siguiente reacción:



en la que todas las variables se definen como en la fórmula (I) y L representa cualquier grupo saliente reactivo adecuado, en particular halo y sulfonilo.