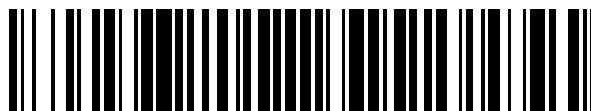


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 570**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/5517 (2006.01)

A61P 15/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.03.2011** **E 11711074 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.09.2014** **EP 2552919**

54 Título: **Aril-ciclohexil-tetraazabenz[e]azulenos**

30 Prioridad:

31.03.2010 EP 10158871

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

27.11.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

DOLENTE, COSIMO y
SCHNIDER, PATRICK

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 523 570 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

Aril-ciclohexil-tetraazabenz[e]azulenos

5 **Ámbito de la invención**

La presente invención se refiere a aril-ciclohexil-tetraazabenz[e]azulenos, que actúan como moduladores del receptor de V1a y en particular como antagonistas del receptor de V1a, a su obtención, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su utilización como medicamentos.

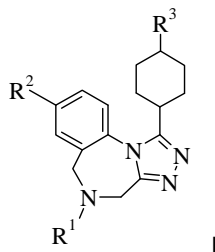
10

Resumen de la invención

La presente invención proporciona compuestos de la fórmula I útiles para actuar a nivel periférico y central en estados patológicos de la dismenorrea, disfunción sexual masculina o femenina, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, ansiedad, trastornos depresivos, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia y conducta agresiva.

15

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



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

Antecedentes de la invención

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

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

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

45 En el cerebro, la vasopresina actúa como neuromodulator y su efecto se eleva en la amígdala durante el estrés (Ebner y col., Eur. J. Neurosci. 15, 384-8, 2002, "Forced swimming triggers vasopressin release within the amygdala to modulate stress-coping strategies in rats"). Se sabe que los acontecimientos estresantes de la vida pueden disparar una depresión y ansiedad importantes (Kendler y col., Arch. Gen. Psychiatry 60, 789-96, 2003, "Life Event Dimensions of Loss, Humiliation, Entrapment and Danger in the Prediction of Onsets of Major Depression and Generalized Anxiety") y que los dos tienen una co-morbilidad muy elevada, en la que la ansiedad suele preceder a una depresión importante (Regier y col., Br. J. Psychiatry, supl. 24-8, 1998, "Prevalence of anxiety disorders and their comorbidity with mood and addictive disorders"). El receptor de la V1a se expresa ampliamente en el cerebro y en particular en las zonas de limbo, tales como la amígdala, el septo lateral o el hipocampo, que desempeñan un papel importante en la regulación de la ansiedad. Es cierto que los ratones "knock-out" de la V1a presentan una reducción del comportamiento de ansiedad en el ensayo plus-maze, de campo abierto y en la jaula de luz-oscuridad (Bielsky y col., Neuropsychopharmacology 29, 483-93, 2004, "Profound impairment in social recognition and reduction in anxiety-like behavior in vasopressin V1a receptor knockout mice"). La regulación decreciente del receptor de la V1a aplicando una inyección de oligonucleótidos antisentido en el septo produce también una

55

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

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

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

Descripción detallada de la invención

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

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

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

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

El término "alquilo C₁₋₆", solo o en combinación con otros grupos, se emplea aquí para indicar un resto hidrocarburo que es lineal o ramificado, que tiene una ramificación simple o múltiple, dicho grupo alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo el metilo (Me), etilo (Et), propilo, isopropilo (i-propilo), n-butilo, i-butilo (iso-butilo), 2-butilo (sec-butilo), t-butilo (tert-butilo) y similares. Los grupos alquilo especiales son grupos que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Son más especiales el metilo, etilo, propilo, isopropilo y t-butilo. El más preferido es el metilo.

El término "alcoxi C₁₋₆", solo o en combinación con otros grupos, indica un grupo -O-R', en el que R' es alquilo C₁₋₆ ya definido antes, por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, tert-butoxi y similares. Los grupos alcoxi especiales son grupos que tienen de 1 a 4 átomos de carbono (alcoxi C₁₋₄). El más preferido es el metoxi.

El término "arilo" indica un grupo carbocíclico aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, en especial de 6 a 10, y tiene por lo menos un anillo aromático o múltiples anillos condensados, de los que por lo menos un anillo es

aromático. Los ejemplos incluyen al fenilo (Ph), bencilo, naftilo, bifenilo, antrilo, azalenilo o indanilo. Son preferidos el fenilo y naftilo, más preferido el fenilo.

5 El término "heteroarilo", solo o en combinación con otros grupos, indica un grupo aromático cíclico, que contiene un solo anillo de 5 ó 6 eslabones y contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos, elegidos con independencia entre O, S y N. Los anillos individuales preferidos de 6 eslabones tienen 1 ó 2 N. Los ejemplos incluyen al piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, tiazinilo, oxazinilo y similares. Los anillos individuales preferidos de 6 eslabones son el piridinilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo. Los anillos "heteroarilo de 6 eslabones" específicos están unidos a través de un átomo de carbono al resto ciclohexilo. Es preferido en particular el piridinilo, más en particular el piridin-2-ilo. El término "heteroarilo de 5 eslabones" indica un resto de un grupo aromático monocíclico que tiene un solo anillo de 5 eslabones y contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos elegidos con independencia entre O, S y N. Los anillos individuales preferidos de 5 eslabones tienen 2 N ó 1 O y 1 N. Los ejemplos incluyen al tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo y similares. Son preferidos en especial el piridinilo, pirazinilo, piridazinilo y pirimidinilo. Los grupos "heteroarilo de 5 eslabones" específicos están unidos a través de un átomo de carbono con el resto ciclohexilo.

15 El término "ciano" indica un grupo $-\text{CN}$.

20 El término "hidroxi" indica un grupo $-\text{OH}$.

El término "acetnilo" indica un grupo $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$.

El término "acetilo" indica un grupo $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$.

25 El término "sulfonilo" indica un grupo $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_3$.

El término "halógeno", solo o en combinación con otros grupos, indica un cloro (Cl), yodo (I), flúor (F) o bromo (Br). Los halógenos específicos son el flúor y el cloro, en especial el cloro.

30 El término "halógeno-alquilo C_{1-6} " indica un resto alquilo C_{1-6} sustituido por uno o más halógenos, con preferencia por flúor, por ejemplo los grupos siguientes: CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_2CF_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, CHF_2CF_2 y similares. Son grupos especiales el CF_3- y CF_3CH_2- , más preferido es el CF_3- .

35 El término "hidroxi-alquilo C_{1-6} " indica un resto alquilo C_{1-6} sustituido por uno o más hidroxi, por ejemplo los grupos siguientes: hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxi-1-metil-etilo o 2-hidroxipropilo y similares.

El término "ciano-alquilo C_{1-6} " indica un resto alquilo C_{1-6} sustituido por uno o varios ciano, por ejemplo los grupos siguientes: ciano-metilo, 2-ciano-etilo, 2-ciano-1-metil-etilo o 2-ciano-propilo y similares.

40 El término "halógeno-alcoxi C_{1-6} " indica un resto alcoxi C_{1-6} sustituido por uno o varios halógenos, por ejemplo el grupo siguientes: $\text{F}-\text{CH}_2-\text{O}-$.

45 Cuando se indica el número de sustituyentes, el término "uno o más" indica desde un sustituyente al número máximo posible de sustituyentes, es decir, del reemplazo de un hidrógeno al reemplazo de todos los hidrógenos existentes por sustituyentes. Son preferidos uno, dos o tres sustituyentes. Son más preferidos uno o dos sustituyentes o un sustituyente.

50 El término "sales farmacéuticamente aceptables" indica las sales idóneas para el contacto con los tejidos de humanos y de animales sin toxicidad, irritación ni respuesta alérgica indebidas ni otros perjuicios similares. Los ejemplos de sales apropiadas de ácidos inorgánicos y orgánicos son, pero sin limitarse a ellas, las sales del ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metano-sulfónico, ácido p-tolueno-sulfónico, ácido trifluoroacético y similares. Es específico el ácido clorhídrico.

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

60 El término "composición farmacéutica" abarca un producto que contiene los ingredientes especificados en cantidades o proporciones predeterminadas, así como cualquier producto que resulte directa o indirectamente de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Abarca en especial un producto que contiene uno o más ingredientes activos y un vehículo opcional que contiene ingredientes inertes, así como cualquier producto que resulte directa o indirectamente de la combinación, formación de complejos o de agregados de dos o más ingredientes o de la disociación de dos o más ingredientes o de otros tipos de reacciones o interacciones de dos o más ingredientes.

65

“Cantidad terapéuticamente eficaz” indica una cantidad que es eficaz para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de una enfermedad o para prolongar la supervivencia del sujeto tratado.

En la siguiente tabla se recoge una enumeración de abreviaturas empleadas en este documento.

5

(BOC) ₂ O	pirocarbonato de di-tert-butilo
(COCl) ₂	(di)cloruro de oxalilo
AcOH	ácido acético
CH ₂ Cl ₂	diclorometano
DMAP	4-(dimetilamino)-piridina
DMSO	sulfóxido de dimetilo
EDTA	etilenodiaminotetraacetato
EtN ₃	trietilamina
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
HEPES	ácido 2-(4-(2-hidroxiethyl)-1-piperazinil)-etanosulfónico
HPLC	cromatografía de líquidos de alta eficacia
K ₃ PO ₄	fosfato potásico
reactivo de Lawesson	2,4-bis-(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro
MeOH	metanol
EM	espectroscopía de masas
NaOEt	etóxido sódico
NaOH	hidróxido sódico
n-BuOH	n-butanol
RMN	resonancia magnética nuclear
Pd(PPh) ₃	tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)
PtO ₂	óxido de platino
RNA	ácido ribonucleico
RT, t.amb.	temperatura ambiente
RT-PCR	reacción en cadena de polimerasa con transcripción inversa
SOCl ₂	cloruro de tionilo
t-BuOK	tert-butóxido potásico
THF	tetrahidrofurano
Tris	tris(hidroxiometil)-aminometano
ZnBr ₂	bromuro de cinc

Tabla 1: abreviaturas

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

10

La presente invención se describe con referencia a sus formas específicas de ejecución, pero se da por supuesto para los expertos que se pueden introducir cambios y se pueden sustituir elementos por otros equivalentes sin apartarse del verdadero espíritu y alcance de la invención. Además, pueden introducirse muchas modificaciones para adaptar una situación, un material, un planteamiento de cuestión, un proceso, un paso o varios pasos de un proceso concretos, al espíritu y alcance objetivos de la presente invención. Se da por supuesto que dichas modificaciones están incluidas dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Las formas de ejecución individuales pueden combinarse entre sí.

15

20

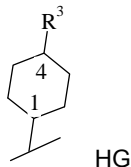
Los compuestos de la fórmula I pueden contener átomos de carbono asimétricos. Por consiguiente, la presente invención abarca todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la fórmula I, incluidos todos los enantiómeros y mezclas de los mismos, es decir, sus isómeros ópticos individuales y las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

25

30

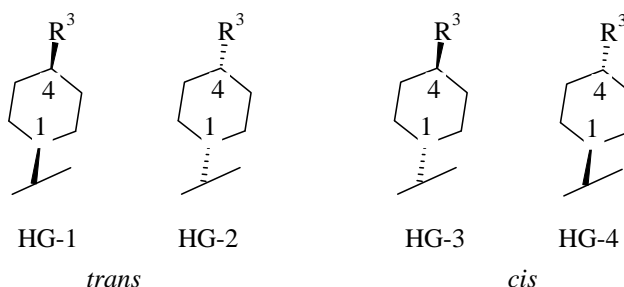
35

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



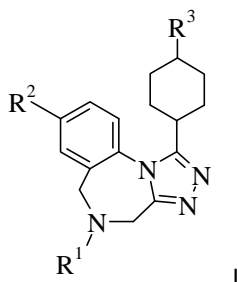
- 5 en la que por lo menos los átomos de carbono 1 y 4 son átomos de carbono asimétricos y R³ podría contener además átomos de carbono asimétricos. Se da por supuesto que la presente invención incluye todos los estereoisómeros individuales de los grupos de cabeza y las mezclas de los mismos.

En particular, estos grupos de cabeza HG son:



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

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



- 15 en la que
 R¹ se elige entre el grupo formado por
- i) H,
 - ii) -alquilo C₁₋₆, sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por OH, halógeno, ciano y alcoxi C₁₋₆,
 - 20 iii) -(CH₂)_p-R⁴,
- p es el número 0 ó 1,
 R⁴ = fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, cada uno de ellos está sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por OH, halógeno, ciano, alcoxi C₁₋₆, halógeno-alquilo C₁₋₆, halógeno-alcoxi C₁₋₆ e hidroxi-alquilo C₁₋₆,
- 25 iv) -S(O)₂-alquilo C₁₋₆, dicho alquilo C₁₋₆ está sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por OH, halógeno, ciano y alcoxi C₁₋₆,
 - v) -C(O)-alquilo C₁₋₆, dicho alquilo C₁₋₆ está sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por OH, halógeno, ciano y alcoxi C₁₋₆, y
 - 30 vi) -C(O)O-alquilo C₁₋₆, dicho alquilo C₁₋₆ está sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por OH, halógeno, ciano y alcoxi C₁₋₆;
- R² se elige entre el grupo formado por hidrógeno y halógeno;
 R³ es arilo, sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por OH, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno-alquilo C₁₋₆, halógeno-alcoxi C₁₋₆ e hidroxi-alquilo C₁₋₆;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 35 Una forma específica de ejecución proporciona compuestos, en los que R¹ se elige entre el grupo formado por H, -alquilo C₁₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₆, -CH₂-heteroarilo de 6 eslabones, -heteroarilo de 6 eslabones, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆ y -C(O)O-alquilo C₁₋₆.

ES 2 523 570 T3

- Una forma específica de ejecución proporciona compuestos, en los que R^1 se elige entre el grupo formado por H, -alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , $-CH_2$ -heteroarilo de 6 eslabones y $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} .
- 5 Una forma específica de ejecución proporciona compuestos, en los que R^1 se elige entre el grupo formado por 2-hidroxietilo, acetilo, H, isopropilo, metilo, metil-sulfonilo, piridin-2-ilo, piridin-2-il-metilo y t-butil-acetilo.
- Una forma específica de ejecución proporciona compuestos, en los que R^1 se elige entre el grupo formado por H, metilo, acetilo, isopropilo, piridin-2-il-metilo y 2-hidroxietilo.
- 10 Una forma específica de ejecución proporciona compuestos, en los que R^1 es H.
- Una forma específica de ejecución proporciona compuestos, en los que R^1 es -alquilo C_{1-6} .
- Una forma específica de ejecución proporciona compuestos, en los que R^1 es metilo.
- 15 Una forma específica de ejecución proporciona compuestos, en los que R^1 es isopropilo.
- Una forma específica de ejecución proporciona compuestos, en los que R^1 es -alquilo C_{1-6} sustituido por OH.
- 20 Una forma específica de ejecución proporciona compuestos, en los que R^1 es 2-hidroxietilo.
- Una forma específica de ejecución proporciona compuestos, en los que R^1 es heteroarilo de 6 eslabones.
- Una forma específica de ejecución proporciona compuestos, en los que R^1 es piridin-2-ilo.
- 25 Una forma específica de ejecución proporciona compuestos, en los que R^1 es $-CH_2-R^4$ y R^4 es heteroarilo de 6 eslabones.
- Una forma específica de ejecución proporciona compuestos, en los que R^1 es piridin-2-il-metilo.
- 30 Una forma específica de ejecución proporciona compuestos, en los que R^1 es $S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} .
- Una forma específica de ejecución proporciona compuestos, en los que R^1 es metil-sulfonilo.
- 35 Una forma específica de ejecución proporciona compuestos, en los que R^1 es $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} .
- Una forma específica de ejecución proporciona compuestos, en los que R^1 es acetilo.
- Una forma específica de ejecución proporciona compuestos, en los que R^1 es $C(O)O$ -alquilo C_{1-6} .
- 40 Una forma específica de ejecución proporciona compuestos, en los que R^1 es t-butil-acetilo.
- Una forma específica de ejecución proporciona compuestos, en los que R^2 es hidrógeno.
- 45 Una forma específica de ejecución proporciona compuestos, en los que R^2 es halógeno.
- Una forma específica de ejecución proporciona compuestos, en los que R^2 es cloro.
- 50 Una forma específica de ejecución proporciona compuestos, en los que R^3 es arilo, sin sustituir o sustituido por 1 ó 2 sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y halógeno-alcoxi C_{1-6} .
- Una forma específica de ejecución proporciona compuestos, en los que R^3 es 2-Cl,3-F-Ph-, 2-MeO,3-F-Ph-, 2-Me-Ph-, 3-CF₃-O-Ph-, 3-CN-Ph-, 4-F-Ph-, naft-1-ilo o Ph.
- 55 Una forma específica de ejecución proporciona compuestos, en los que R^3 es arilo.
- Una forma específica de ejecución proporciona compuestos, en los que R^3 es fenilo o naft-1-ilo.
- 60 Una forma específica de ejecución proporciona compuestos, en los que R^3 es fenilo.
- Una forma específica de ejecución proporciona compuestos, en los que R^3 es naft-1-ilo.
- Una forma específica de ejecución proporciona compuestos, en los que R^3 es arilo sustituido por 1-2 halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o halógeno-alcoxi C_{1-6} .
- 65

Una forma específica de ejecución proporciona compuestos, en los que R³ es fenilo sustituido por 1-2 halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o halógeno-alcoxi C₁₋₆.

5 Una forma específica de ejecución proporciona compuestos, en los que R³ es fenilo sustituido por 1-2 halógenos.

Una forma específica de ejecución proporciona compuestos, en los que R³ es 2-Cl,3-F-Ph-.

Una forma específica de ejecución proporciona compuestos, en los que R³ es 4-F-Ph-.

10 Una forma específica de ejecución proporciona compuestos, en los que R³ es 2-MeO,3-F-Ph-.

Una forma específica de ejecución proporciona compuestos, en los que R³ es 2-Me-Ph-.

15 Una forma específica de ejecución proporciona compuestos, en los que R³ es 3-CF₃-O-Ph-.

Una forma específica de ejecución proporciona compuestos, en los que R³ es 3-CN-Ph-.

Los ejemplos de compuesto según la invención se describen en la parte experimental y se recogen en la tabla siguiente.

20

ej	estructura	ej	estructura	ej	estructura
1		12		23	
2		13		24	
3		14		25	

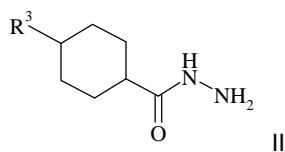
ej	estructura	ej	estructura	ej	estructura
4		15		26	
5		16		27	
6		17		28	
7		18		29	
8		19		30	

ej	estructura	ej	estructura	ej	estructura
9		20		31	
10		21		32	
11		22		33	

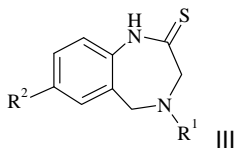
Tabla 2: estructuras de compuestos de ejemplos elegidos

- Los compuestos específicos de la invención se describen en los ejemplos. Son compuestos especiales:
- 5 (trans)-8-cloro-1-(4-fenil-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetra-aza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 (trans)-8-cloro-1-(4-fenil-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 (trans)-8-cloro-5-metil-1-(4-fenil-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 (cis)-8-cloro-5-metil-1-(4-o-tolil-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 (trans)-8-cloro-5-metil-1-(4-o-tolil-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 10 (cis)-5-metil-1-(4-o-tolil-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 (cis)-8-cloro-1-[4-(4-fluor-fenil)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 (cis)-8-cloro-1-[4-(4-fluor-fenil)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 (cis)-8-cloro-1-[4-(4-fluor-fenil)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 (trans)-8-cloro-1-[4-(4-fluor-fenil)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 15 (trans)-8-cloro-1-[4-(4-fluor-fenil)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 (trans)-8-cloro-1-[4-(4-fluor-fenil)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 (trans)-8-cloro-1-[4-(3-trifluorometoxi-fenil)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 (trans)-8-cloro-1-[4-(3-trifluorometoxi-fenil)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 20 (trans)-8-cloro-5-metil-1-[4-(3-trifluorometoxi-fenil)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 (trans)-8-cloro-1-[4-(2-cloro-3-fluor-fenil)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 (trans)-8-cloro-1-[4-(2-cloro-3-fluor-fenil)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 (trans)-8-cloro-1-[4-(2-cloro-3-fluor-fenil)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 25 (trans)-8-cloro-1-(4-naftalen-1-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 (trans)-8-cloro-1-(4-naftalen-1-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 (trans)-8-cloro-5-metil-1-(4-naftalen-1-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,

- (trans)-8-cloro-1-[4-(5-fluor-2-metoxi-fenil)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 (trans)-8-cloro-1-[4-(5-fluor-2-metoxi-fenil)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 (trans)-8-cloro-1-[4-(5-fluor-2-metoxi-fenil)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 5 (trans)-8-cloro-1-[4-(3-ciano-fenil)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 (trans)-3-[4-(8-cloro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-1-il)-ciclohexil]-benzocitrilo,
 (trans)-3-[4-(8-cloro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-1-il)-ciclohexil]-benzocitrilo,
 (trans)-1-[8-cloro-1-(4-fenil-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-il]-etanona,
 (trans)-8-cloro-5-metanosulfonil-1-(4-fenil-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
 10 (trans)-8-cloro-5-isopropil-1-(4-fenil-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
 (trans)-8-cloro-1-(4-fenil-ciclohexil)-5-piridin-2-ilmetil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
 (trans)-2-[8-cloro-1-(4-fenil-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-il]-etanol y
 (trans)-8-cloro-1-(4-fenil-ciclohexil)-5-piridin-2-il-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 15 Son compuestos más especiales:
 el clorhidrato del (trans)-8-cloro-1-(4-fenil-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 (trans)-8-cloro-5-metil-1-(4-fenil-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 (trans)-8-cloro-5-metil-1-(4-naftalen-1-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 20 (trans)-1-[8-cloro-1-(4-fenil-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-il]-etanona,
 (trans)-8-cloro-5-isopropil-1-(4-fenil-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
 (trans)-8-cloro-1-(4-fenil-ciclohexil)-5-piridin-2-ilmetil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno y
 (trans)-2-[8-cloro-1-(4-fenil-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-il]-etanol.
- 25 Cierta forma de ejecución de la invención es un compuesto descrito en una cualquiera de las formas de ejecución que puede obtenerse por un proceso descrito en la presente.
- Cierta forma de ejecución de la invención es un compuesto descrito en una cualquiera de las formas de ejecución, si se obtiene por un proceso descrito en la presente.
- 30 Cierta forma de ejecución de la invención es un compuesto descrito en una cualquiera de las formas de ejecución para el uso como sustancia terapéuticamente activa.
- Cierta forma de ejecución de la invención es un compuesto descrito en una cualquiera de las formas de ejecución para el uso en la prevención o tratamiento de la dismenorrea, disfunción sexual masculina o femenina, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, ansiedad, trastornos depresivos, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia y conducta agresiva.
- 35 Cierta forma de ejecución de la invención es un compuesto descrito en una cualquiera de las formas de ejecución para el uso en la prevención o tratamiento de la dismenorrea, disfunción sexual masculina o femenina, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, ansiedad, trastornos depresivos, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia y conducta agresiva.
- 40 Cierta forma de ejecución de la invención es una composición farmacéutica que contiene un compuesto descrito en una cualquiera de las formas de ejecución.
- Cierta forma de ejecución de la invención es una composición farmacéutica que contiene un compuesto descrito en una cualquiera de las formas de ejecución, que es útil para la prevención o el tratamiento de la dismenorrea, disfunción sexual masculina o femenina, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, ansiedad, trastornos depresivos, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia y conducta agresiva.
- 45 Cierta forma de ejecución de la invención es el uso de un compuesto descrito en una cualquiera de las formas de ejecución para la fabricación de un medicamento.
- 50 Cierta forma de ejecución de la invención es el uso de un compuesto descrito en una cualquiera de las formas de ejecución para la fabricación de un medicamento, dicho medicamento es útil para la prevención o el tratamiento de la dismenorrea, disfunción sexual masculina o femenina, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, ansiedad, trastornos depresivos, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia y conducta agresiva.
- 55 Cierta forma de ejecución de la invención es un compuesto para el uso descrito en una cualquiera de las formas de ejecución para la prevención o el tratamiento de la dismenorrea, disfunción sexual masculina o femenina, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, ansiedad, trastornos depresivos, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia y conducta agresiva.
- 60 Cierta forma de ejecución de la invención es un compuesto para el uso descrito en una cualquiera de las formas de ejecución para la prevención o el tratamiento de la dismenorrea, disfunción sexual masculina o femenina, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, ansiedad, trastornos depresivos, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia y conducta agresiva.
- 65 En cierta forma de ejecución, los compuestos de la fórmula I de la invención pueden obtenerse con arreglo a un proceso que consiste en el paso de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II



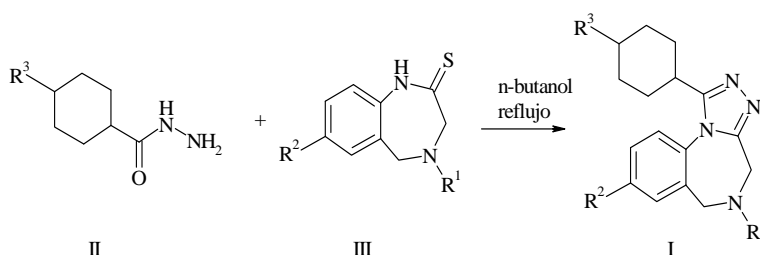
con un compuesto de la fórmula III



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

5

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

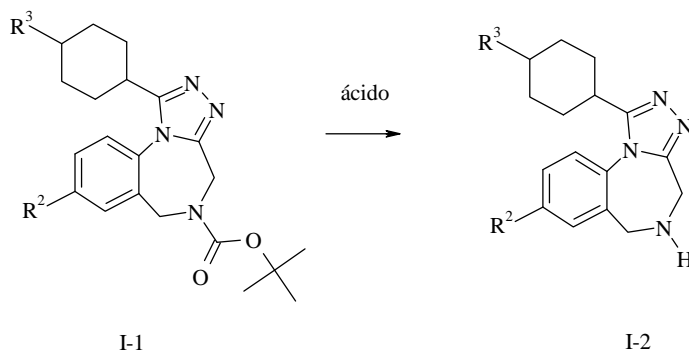


Esquema 1: esquema general A

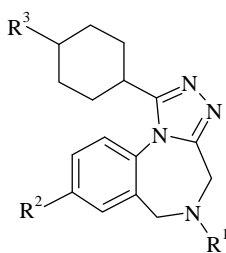
10

Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse por condensación térmica de una hidrazida de la fórmula II y una tiolactama de la fórmula III. La síntesis de los compuestos de la fórmula II se describe en los siguientes esquemas generales D-G. Los compuestos de la fórmula III pueden obtenerse con arreglo a los procedimientos descritos en el siguiente esquema general C. El esquema general A se ilustra a continuación con mayor detalle mediante el procedimiento general VII.

15



1) R'R''C(=O), disolvente
2) agente reductor
o
R¹-LG, base, disolvente



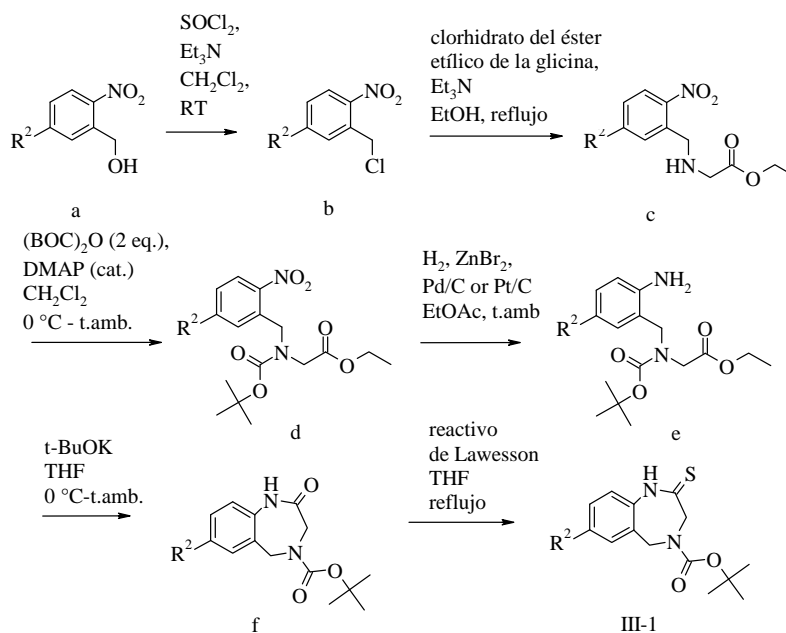
R¹ = H, alquilo C₁₋₆
R'' = alquilo C₁₋₆

Esquema 2: esquema general B

20

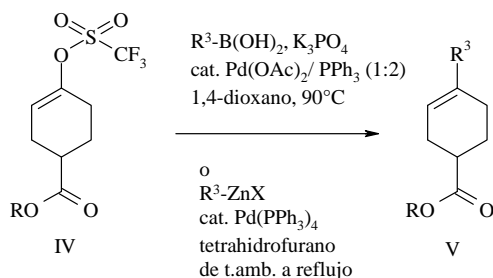
Los compuestos de la fórmula I, en los que R¹ es diferente de H, pueden obtenerse a partir de compuestos de la fórmula I-2 (compuestos de la fórmula I, en la que R¹ es H) con arreglo a métodos ya conocidos de la técnica, p.ej. tratando un compuesto de la fórmula I-2 con una base inorgánica por ejemplo una sal carbonato, o una base

orgánica por ejemplo una amina terciaria y un reactivo electrófilo R¹-LG (en el que LG es un grupo saliente, por ejemplo un halógeno o sulfonilo), que es un producto comercial o un compuesto que puede obtenerse fácilmente con arreglo a los métodos y materiales de partida bien conocidos de la técnica. Como alternativa, los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse por alquilación reductora tratando sucesivamente un compuesto de la fórmula I-2 con una cetona o aldehído y un agente reductor apropiado, por ejemplo un derivado borhidruro del tipo borhidruro sódico, cianoborhidruro sódico o triacetoxiborhidruro sódico. Los compuestos de la fórmula I-2 pueden obtenerse eliminando el sustituyente R¹ de un compuesto de la fórmula I aplicando métodos bien conocidos de la técnica. Los compuestos de la fórmula I-2 se obtiene de modo conveniente en forma de sal o de base libre después de la separación acuosa básica por tratamiento de los compuestos de la fórmula I-1 (compuestos de la fórmula I, en la que R¹ es tert-butoxi-carbonilo) con un ácido, en un disolvente apropiado, por ejemplo el ácido metanosulfónico en diclorometano o tetrahidrofurano o ácido clorhídrico en metanol. El esquema general B se ilustra a continuación con mayor detalle mediante los procedimientos generales VIII y IX.



15 Esquema 3: esquema general C

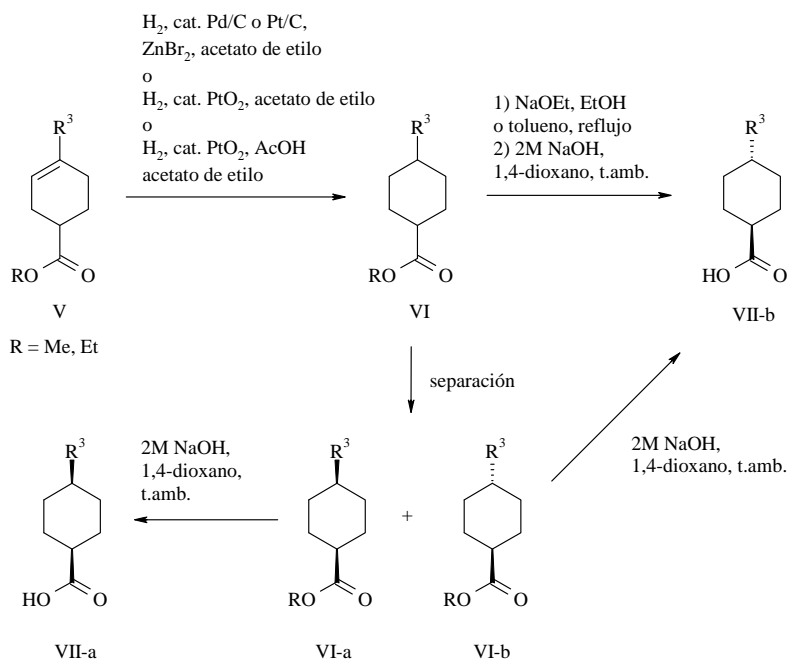
Una tiolactama de la fórmula III-1 (compuestos de la fórmula III, en la que R¹ es tert-butoxicarbonilo) puede obtenerse del modo siguiente: puede realizarse la transformación de un alcohol 2-nitrobenílico de la fórmula en un cloruro de bencilo de la fórmula b con un agente clorante, por ejemplo el cloruro de tionilo en presencia de una base orgánica de tipo amina terciaria. Por alquilación del compuesto de la fórmula b con el clorhidrato del éster etílico de la glicina en presencia de una base orgánica de tipo amina terciaria y protección de la N del compuesto resultante de la fórmula c empleando el dicarbonato de di-tert-butilo y una cantidad catalíticamente suficiente de la 4-N,N-dimetilamino-piridina se obtienen compuestos de la fórmula d. El grupo nitro puede reducirse selectivamente por hidrogenación con paladio o platino sobre carbón, que se trata previamente con un haluro de cinc, por ejemplo el bromuro de cinc, formándose los compuestos intermedios anilina de la fórmula e. La ciclación de las lactamas de la fórmula f se lleva a cabo por tratamiento de los compuestos de la fórmula e con una base adecuada, p.ej. tert-butóxido potásico, en tetrahidrofurano. Se obtiene una tiolactama de la fórmula III-1 por tratamiento de un compuesto de la fórmula f con el reactivo de Lawesson o pentasulfuro de fósforo a temperatura elevada.



R = Me, Et
X = halógeno

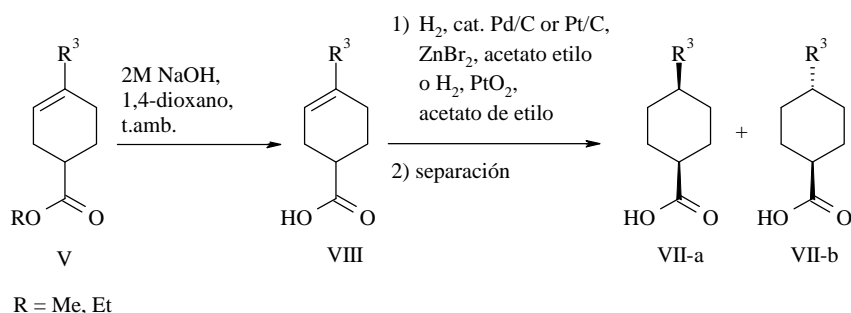
30 Esquema 4: esquema general D

Los compuestos intermedios ésteres de ácidos 4-aryl-ciclohex-3-enil-carboxílicos de la fórmula V pueden obtenerse en las condiciones de una reacción de Suzuki a partir de un éster de un ácido 4-trifluorometanosulfonyloxi-ciclohex-3-eno-carboxílico de la fórmula IV y un ácido aril-borónico, un éster de ácido aril-borónico o una sal aril-trifluorborato, en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo 1,4-dioxano, tetrahidrofurano o tolueno, en presencia de cantidades catalíticamente suficientes de una mezcla 1:2 de acetato de paladio (II) y trifenilfosfina o de una mezcla 1:1 de acetato de paladio (II) y un ligando bisfosfina o tetrakis(trifenil-fosfina)paladio(0) y en presencia de una base del tipo fosfato potásico o carbonato potásico, que se emplean tal cual o en forma de solución acuosa, a una temperatura de reacción entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. Como alternativa pueden obtenerse los compuestos intermedios ésteres de ácidos 4-aryl-ciclohex-3-enil-carboxílicos de la fórmula V en las condiciones de la reacción de Negishi a partir de un éster de un ácido 4-trifluorometanosulfonyloxi-ciclohex-3-enocarboxílico de la fórmula IV y un haluro de aril-cinc, en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo el tetrahidrofurano, y Pd(PPh)₃ a una temperatura de reacción entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. El esquema general D se ilustra a continuación con mayor detalle mediante el procedimiento general I.



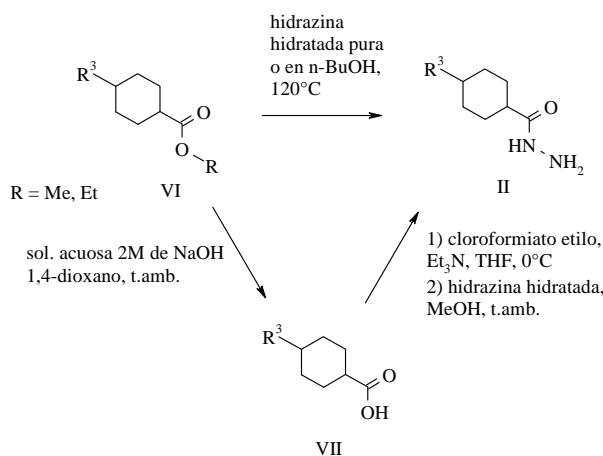
Esquema 5: esquema general E

Los compuestos intermedios ésteres de ácidos 4-aryl-ciclohexano-carboxílicos de la fórmula VI se obtienen normalmente en forma de mezcla de isómeros cis y trans por reducción de los compuestos intermedios ésteres de ácidos 4-aryl-ciclohex-3-enil-carboxílicos de la fórmula V con presión de gas hidrógeno (1 bar) en un disolvente adecuado, por ejemplo acetato de etilo o un alcohol, en presencia de una cantidad catalíticamente suficiente de paladio o platino sobre carbón u óxido de platino (IV), a temperatura ambiente. En algunos casos puede ser beneficiosa la adición de un equivalente de ácido acético. El tratamiento previo del catalizador de paladio o de platino con un haluro de cinc puede impedir o reducir la deshalogenación de los compuestos de las fórmulas V y VI, cuyo resto R³ está sustituido por uno o más sustituyentes haluro distintos del flúor. Las mezclas cis/trans de los compuestos intermedios ésteres de ácidos 4-aryl-ciclohexano-carboxílicos de la fórmula VI pueden separarse en algunos casos aplicando los métodos habituales, por ejemplo una columna de gel de sílice o cromatografía de alta eficacia o cristalización, obteniéndose los compuestos intermedios ésteres de ácidos cis-4-aryl-ciclohexano-carboxílicos puros de la fórmula VI-a y los compuestos intermedios ésteres de ácidos trans-4-aryl-ciclohexano-carboxílico de la fórmula VI-b, que pueden saponificarse para generar los compuestos intermedios ácidos cis-4-aryl-ciclohexano carboxílicos puros de la fórmula VII-a y los compuestos intermedios ácidos trans-4-aryl-ciclohexano-carboxílicos puros de la fórmula VII-b en condiciones estándar, por ejemplo agitación a temperatura ambiente en una mezcla de una solución acuosa de hidróxido sódico y un disolvente etéreo, por ejemplo el 1,4-dioxano, tetrahidrofurano o éter de dietilo. Como alternativa, los compuestos intermedios ácidos trans-4-aryl-ciclohexano-carboxílicos de la fórmula VII-b pueden obtenerse por epimerización del isómero cis de las mezclas cis/trans de los compuestos intermedios ésteres de ácidos 4-aryl-ciclohexano-carboxílicos de la fórmula VI empleando una base adecuada, p.ej. un alcóxido de metal alcalino, por ejemplo el etilato sódico o potásico, en un disolvente adecuado, por ejemplo etanol o tolueno, a reflujo y posterior saponificación de la mezcla reaccionante en bruto en condiciones estándar, por ejemplo agitándola a temperatura ambiente en la mezcla de una solución acuosa de hidróxido sódico y un disolvente etéreo, por ejemplo 1,4-dioxano, tetrahidrofurano o éter de dietilo. A continuación se ilustra el esquema general E con mayor detalle mediante los procedimientos II, III y IV.



Esquema 6: esquema general F

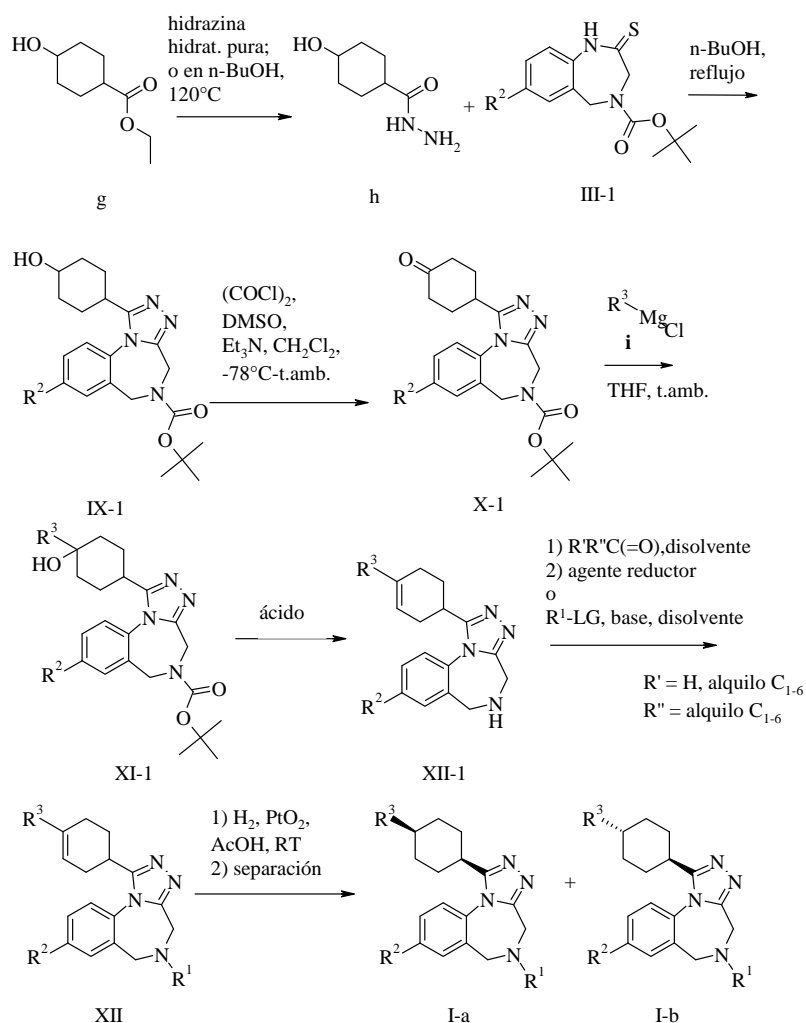
- 5 Los compuestos intermedios ésteres de ácidos 4-aryl-ciclohex-3-enil-carboxílicos de la fórmula V pueden saponificarse en condiciones estándar, por ejemplo agitando a temperatura ambiente en una mezcla de una solución acuosa de hidróxido sódico y un disolvente etéreo del tipo 1,4-dioxano, tetrahidrofurano o éter de dietilo, obteniéndose los compuestos intermedios ésteres de ácidos 4-aryl-ciclohex-3-enil-carboxílicos de la fórmula VIII. Por reducción a temperatura ambiente de los compuestos intermedios ésteres de ácidos 4-aryl-ciclohex-3-enil-carboxílicos de la fórmula VIII con presión de gas hidrógeno (1 bar) en un disolvente adecuado, por ejemplo acetato de etilo o un alcohol, en presencia de una cantidad catalíticamente suficiente de paladio o platino sobre carbón u óxido de platino (IV) normalmente se obtiene una mezcla cis/trans de los compuestos intermedios ésteres de ácidos 4-aryl-ciclohexano-carboxílicos de la fórmula VII, que en algunos casos puede separarse por los métodos habituales, por ejemplo en columna de gel de sílice o cromatografía de alta eficacia o cristalización, formándose los compuestos intermedios ácidos cis-4-aryl-ciclohexano-carboxílicos de la fórmula VII-a y los compuestos intermedios ácidos trans-4-aryl-ciclohexano-carboxílicos de la fórmula VII-b. Con un tratamiento previo del catalizador de paladio o de platino con un haluro de cinc se puede impedir o reducir la deshalogenación de los compuestos de las fórmulas VII y VIII, cuyo resto R³ está sustituido por uno o más sustituyentes haluro distintos del flúor, durante la hidrogenación. El esquema general F se ilustra a continuación con el procedimiento general V.



Esquema 7: esquema general G

- 25 Puede convertirse un compuesto intermedio éster de ácido 4-aryl-ciclohexanocarboxílico de la fórmula VI en una hidrazida de la fórmula II por calentamiento con hidrazina hidratada. Como alternativa, puede hidrolizarse un éster de la fórmula VI formándose un ácido carboxílico de la fórmula VII empleando una mezcla bifásica de una solución acuosa de hidróxido sódico o potásico y un disolvente etéreo del tipo dioxano, tetrahidrofurano o éter de dietilo. Puede obtenerse una hidrazida de la fórmula II activando un compuesto intermedio ácido de la fórmula VII, p.ej. con cloroformiato de etilo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo o un reactivo de condensación de péptidos y posterior condensación con hidrazina. A continuación se ilustra con mayor detalle el esquema general G mediante el procedimiento general VI.

En cierta forma de ejecución, los compuestos de las fórmulas I-a y I-b pueden obtenerse con arreglo a los procedimientos descritos a continuación en el esquema general H.



Esquema 8: esquema general H

- 5 El 4-hidroxi-ciclohexanocarboxilato de etilo g puede convertirse en la hidrazida del ácido 4-hidroxi-ciclohexanocarboxílico h por calentamiento con hidrazina hidratada. Por condensación térmica de la hidrazida del ácido 4-hidroxi-ciclohexanocarboxílico h con una tiolactama de la fórmula III-1 permite obtener un triazol de la fórmula IX-1, que puede oxidarse a la cetona de la fórmula X-1 en condiciones ya conocidas de la técnica, por ejemplo mediante una reacción de Swern. Puede obtenerse un alcohol terciario de la fórmula XI-1 por adición de un reactivo de Grignard de la fórmula i al grupo carbonilo de un compuesto de la fórmula X-1. Por tratamiento de un compuesto de la fórmula XI-1 con un ácido en un disolvente adecuado, p.ej. ácido metanosulfónico en diclorometano o tetrahidrofurano o ácido clorhídrico en metanol, se obtiene un compuesto de la fórmula XII-1 en forma de sal o de base libre después de la separación en medio acuoso básico. Los compuestos de la fórmula XII, en la que R¹ es diferente de H, pueden obtenerse a partir de compuestos de la fórmula XII-1 (compuestos de la fórmula XII, en la que R¹ es H) con arreglo a métodos ya conocidos de la técnica, p.ej. tratando un compuesto de la fórmula XII-1 con una base inorgánica, por ejemplo una sal carbonato, o una base orgánica, por ejemplo una amina terciaria, y un reactivo electrófilo R¹-LG (en el que LG es un grupo saliente, p.ej. halógeno o sulfonilo), que es un producto comercial o un compuesto que puede obtenerse fácilmente con arreglo a los métodos y materiales de partida bien conocidos de la técnica. Como alternativa, los compuestos de la fórmula XII pueden obtenerse por alquilación reductora tratando sucesivamente un compuesto de la fórmula XII-1 con una cetona o aldehído y un agente reductor apropiado, p.ej. un borhidruro del tipo borhidruro sódico, cianoborhidruro sódico o triacetoxiborhidruro sódico. Por reducción a temperatura ambiente de los compuestos de la fórmula XII con presión de gas hidrógeno (1 bar) en un disolvente adecuado, por ejemplo acetato de etilo o un alcohol, en presencia de una cantidad catalíticamente suficiente de paladio o platino sobre carbón u óxido de platino (IV) se obtiene normalmente una mezcla cis/trans de los compuestos de la fórmula I. En estas condiciones de reacción, los compuestos de la fórmula I, en la que R² es cloro o bromo, pueden deshalogenarse total o parcialmente, formando compuestos de la fórmula I, en la que R² es hidrógeno. La deshalogenación puede reducirse o impedirse con el tratamiento previo del catalizador de paladio o de platino con un haluro de cinc. La adición de un equivalente de ácido acético puede ser beneficiosa en algunos casos. Las mezclas cis/trans de los compuestos de la fórmula I puede separarse en algunos casos en los isómeros cis
- 10
- 15
- 20
- 25

puros de la fórmula I-a y los isómeros trans puros de la fórmula I-b por métodos habituales, como son la columna de gel de sílice o la cromatografía de alta eficacia o la cristalización.

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

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

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

Ensayos farmacológicos

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

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

35 Se suspenden de nuevo 50 g de células en 30 ml de un tampón de lisis recién preparado y enfriado con hielo (50 mM HEPES, 1 mM EDTA, 10 mM dicloruro magnésico, ajustado a pH = 7,4 + cóctel completo de inhibidor de proteasa (Roche Diagnostics)). Se homogeneiza en el Polytron durante 1 min y se trata con ultrasonidos sobre hielo durante 2x 2 minutos con una intensidad del 80% (aparato de ultrasonidos de tipo Vibracell). Se centrifuga la mezcla resultante a 500 rpm y 4°C durante 20 min, se rechaza el culote y se centrifuga el líquido sobrenadante a 4°C y 43.000 g durante 1 hora (19.000 rpm). Se suspende de nuevo el culote en 12,5 ml de tampón de lisis + 12,5 ml de sucrosa del 20% y se homogeneiza en un Polytron durante 1-2 min. Se determina la concentración de proteína por el método de Bradford y se guardan partes alícuotas a -80°C hasta el momento del uso. Para los estudios de fijación se mezclan 60 mg de esferillas SPA de silicato de itrio (Amersham®) con una parte alícuota de membrana en el tampón de fijación (50 mM Tris, 120 mM cloruro sódico, 5 mM cloruro potásico, 2 mM dicloruro cálcico, 10 mM dicloruro magnésico) durante 15 minutos con agitación. Se añaden a cada hoyo de una placa de 96 hoyos 50 µl de la mezcla de esferillas/membrana, después se añaden 50 µl de vasopresina- H^3 4 nM (American Radiolabeled Chemicals). Para medir la fijación total se añaden 100 µl de tampón de fijación a los hoyos en cuestión, para la fijación no específica se añaden 100 µl de vasopresina 8,4 mM fría y para el compuesto a ensayar 100 µl de una serie de diluciones de cada compuesto en sulfóxido de dimetilo del 2 %. Se incuba la placa a temperatura ambiente durante 1 h, se centrifuga a 1000 g durante 1 min y se hace el recuento en un aparato Packard Top-Count. Se restan las cuentas de fijación no específica de cada hoyo y se normalizan los datos a la fijación específica máxima, que se establece en el 100%. Para calcular los valores de la IC_{50} se ajusta la curva empleando un modelo de regresión no lineal (XLfit) y se calcula el valor K_i con la ecuación de Cheng-Prusoff.

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

Ej.	pKi (hV1a)	Ej.	pKi (hV1a)	Ej.	pKi (hV1a)
1	8,19	12	8,66	23	7,37
2	8,68	13	7,74	24	8,24
3	9,10	14	7,24	25	8,15
4	7,79	15	7,99	26	7,49
5	8,37	16	8,38	27	8,57
6	6,47	17	7,82	28	8,89
7	7,28	18	8,51	29	8,74
8	6,52	19	8,22	30	8,72

Ej.	pKi (hV1a)	Ej.	pKi (hV1a)	Ej.	pKi (hV1a)
9	7,52	20	7,69	31	8,62
10	8,33	21	8,12	32	8,85
11	8,20	22	7,95	33	8,05

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

Composiciones farmacéuticas

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

10 Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables pueden procesarse con excipientes inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la fabricación de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Como excipientes pueden utilizarse la lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales, etc., p.ej. para tabletas, grageas y cápsulas de gelatina dura.

15 Los excipientes idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son p.ej. los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos y líquidos, etc.

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

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

30 La dosificación puede variar dentro de amplios límites y, obviamente, deberá ajustarse a los requisitos individuales de cada caso particular. En general, para el caso de la administración puede ser apropiada una dosis diaria de 10 a 1000 mg de un compuesto de general formula I por persona, aunque el límite superior podrá rebasarse si fuera necesario.

Ejemplos de composiciones según la invención son los siguientes, pero sin limitarse a ellos.

Ejemplo A

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

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

Tabla 4: composición posible de tableta

40 Procedimiento de fabricación

1. Se mezclan los ingredientes 1, 2, 3 y 4 y se granulan con agua purificada.

2. Se secan los gránulos a 50°C.

3. Se pasan los gránulos por un molino adecuado.

45 4. Se añade el ingrediente 5 y se mezcla durante 3 minutos; se comprime en una prensa adecuada.

Ejemplo B-1

Se fabrican cápsulas de la composición siguiente:

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

Tabla 5: composición posible de ingredientes de una cápsula

Procedimiento de fabricación

1. En un mezclador apropiado se mezclan los ingredientes 1, 2 y 3 durante 30 minutos.
 2. Se añaden los ingredientes 4 y 5 y se mezclan durante 3 minutos.
 3. Se envasa en cápsulas apropiadas.
- El compuesto de la fórmula I, la lactosa y el almidón de maíz se mezclan en primer lugar en un mezclador y después en una máquina trituradora. Se vuelve a introducir la mezcla en el mezclador, se le añade talco (y estearato magnésico) y se mezcla a fondo. Con una máquina envasadora se envasa la mezcla en cápsulas apropiadas, p.ej. cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo B-2

Se fabrican cápsulas de gelatina blanda de la composición siguiente:

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

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

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

Tabla 7: posible composición de cápsula de gelatina blanda

Procedimiento de fabricación

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

Ejemplo C

Se fabrican supositorios de la composición siguiente:

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

Tabla 8: composición posible de supositorio

Procedimiento de fabricación

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

Ejemplo D

Se fabrican soluciones inyectables de la composición siguientes:

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

Tabla 9: posible composición de solución inyectable

Procedimiento de fabricación

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

Ejemplo E

Se fabrican bolsitas de la composición siguiente:

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

Tabla 10: posible composición de bolsitas

Procedimiento de fabricación

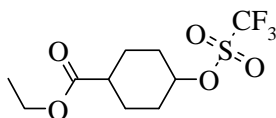
Se mezcla el compuesto de la fórmula I con la lactosa, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica y se granulan con una mezcla de polivinilpirrolidona y agua. Se mezcla el granulado con estearato magnésico y aditivos aromatizadores y se envasa en bolsitas.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se facilitan para ilustrar de la invención. No deberían tomarse como un límite para el alcance de la invención, sino como meramente representativos de la misma.

Compuesto intermedio de la fórmula IV

(RS)-4-trifluorometanosulfonilo-ciclohex-3-eno-carboxilato de etilo



A una solución de 4-ciclohexanonacarboxilato de etilo (25,0 g, 147 mmoles) en tetrahidrofurano (580 ml) se le añade a -78°C una solución 1M de bis(trimetilsilil)amida de litio en tetrahidrofurano (154 ml, 154 mmoles). Se agita durante 1 h y se le añade una solución de la N-fenil-bis(trifluor-metanosulfonimida) (55,1 g, 154 mmoles) en tetrahidrofurano (80 ml). 30 minutos después de finalizada la adición se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 12 h. Se trata la mezcla con una solución acuosa 1 M de hidrogenosulfato sódico (154 ml, 154 mmoles). Se elimina el disolvente por evaporación en el rotavapor (baño de agua a 40°C). Se reparte el residuo entre éter de metilo y tert-butilo (500 ml) y una solución acuosa 0,5 M de hidróxido sódico (400 ml). Se lava la fase orgánica con dos porciones de 400 ml de una solución acuosa 0,5 M de hidróxido sódico, una porción de 200 ml de una solución saturada de cloruro amónico y una porción de 100 ml de

salmuera, se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (41,8 g, 94,2%) en forma de aceite amarillo, que se emplea en los pasos siguientes sin más purificación. EM m/e: 273 ([M-C₂H₅]⁻).

- 5 Compuestos intermedios ésteres de ácidos 4-aril-ciclohex-3-enocarboxílicos de la fórmula V

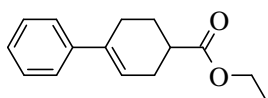
Procedimiento general (I): condensación de Suzuki

A una mezcla del (RS)-4-trifluorometanosulfoniloxi-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo (1 eq.), un ácido aril-borónico (1,5 eq.) y fosfato potásico (2 eq.) en 1,4-dioxano (0,3 M), que se ha purgado con argón, se le añaden sucesivamente la trifenilfosfina (0,1 eq.) y acetato de paladio (II) (0,05 eq.). Se agita la mezcla a reflujo durante 20 h.

- 10 Se enfría a temperatura ambiente, se separan los sólidos por filtración a través de Decalite[®]. Se concentra el líquido filtrado con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash se obtiene el compuesto intermedio éster del ácido 4-aril-ciclohex-3-enocarboxílico de la fórmula V.

Éster del ácido 4-aril-ciclohex-3-enocarboxílico 1

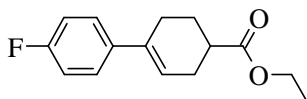
- 15 (RS)-4-fenil-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro en un rendimiento del 59% a partir del ácido fenilborónico con arreglo al procedimiento general (I). EM m/e: 230 (M⁺).

- 20 Éster del ácido 4-aril-ciclohex-3-enocarboxílico 2

(RS)-4-(4-fluor-fenil)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo

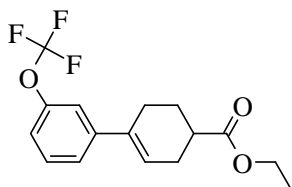


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro en un rendimiento del 63% a partir del ácido 4-fluorfenilborónico con arreglo al procedimiento general (I). EM m/e: 248 (M⁺).

- 25

Éster del ácido 4-aril-ciclohex-3-enocarboxílico 3

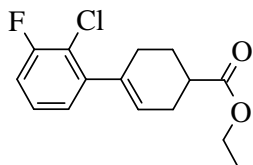
(RS)-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo



- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo en un rendimiento del 70% a partir del ácido 3-trifluorometoxifenilborónico con arreglo al procedimiento general (I). EM m/e: 315 (M⁺).

Éster del ácido 4-aril-ciclohex-3-enocarboxílico 4

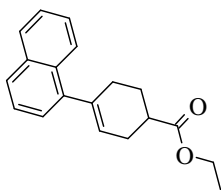
(RS)-4-(2-cloro-3-fluor-fenil)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo



- 35 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo en un rendimiento del 74% a partir del ácido (2-cloro-3-fluorfenil)borónico con arreglo al procedimiento general (I). EM m/e: 283 (M+H⁺).

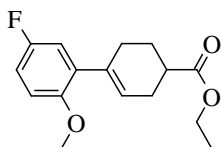
Éster del ácido 4-aril-ciclohex-3-enocarboxílico 5

(RS)-4-naftalen-1-il-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo



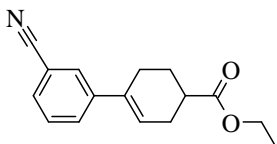
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo en un rendimiento del 68% a partir del ácido 1-naftilborónico con arreglo al procedimiento general (I). EM m/e: 280 (M^+).

- 5 Éster del ácido 4-aril-ciclohex-3-enocarboxílico 6
(RS)-4-(5-fluor-2-metoxi-fenil)-ciclohex-3-eno-carboxilato de etilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de líquido ligeramente amarillo en un rendimiento del 62% a partir del ácido 5-fluor-2-metoxifenilborónico con arreglo al procedimiento general (I). EM m/e: 279 ($M+H^+$).

- 10 Éster del ácido 4-aril-ciclohex-3-enocarboxílico 7
(RS)-4-(3-ciano-fenil)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro en un rendimiento del 53% a partir del ácido 3-cianofenilborónico con arreglo al procedimiento general (I). EM m/e: 256 ($M+H^+$).

Compuestos intermedios ésteres de ácidos 4-aril-ciclo-hexanocarboxílico de la fórmula VI

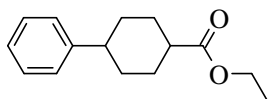
Procedimiento general (II): hidrogenación catalizada con óxido de platino (IV)

- 20 Se purga con argón una solución de un compuesto intermedio éster del ácido 4-aril-ciclohex-3-enocarboxílico de la fórmula V en acetato de etilo (0,1 M) y opcionalmente un aditivo, por ejemplo el ácido acético (1 eq.). Se le añade el óxido de platino (IV) (0,3 eq.) y se introduce hidrógeno en el matraz. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente con presión de hidrógeno (1 bar) durante 1-16 h. Se separa el catalizador por filtración a través de Decalite[®]. Se concentra el líquido filtrado a sequedad, obteniéndose una mezcla cis/trans de un compuesto intermedio éster del ácido 4-aril-ciclohexanocarboxílico de la fórmula VI en bruto, que normalmente se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

Procedimiento general (III): hidrogenación catalizada con paladio sobre carbón

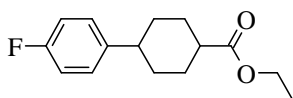
- 30 Se purga con argón una solución de un compuesto intermedio éster del ácido 4-aril-ciclohex-3-enocarboxílico de la fórmula V y bromuro de cinc (0,2 eq.) en acetato de etilo (0,1 M). Se le añade paladio al 10% sobre carbón activo (0,05 eq.) y se llena el matraz de hidrógeno. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente con presión de hidrógeno (1 bar) durante 20-72 h. Se separa el catalizador por filtración a través de Decalite[®]. Se lava el líquido filtrado con una porción de agua. Se extrae la fase acuosa con una o dos porciones de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran a sequedad, obteniéndose una mezcla cis/trans de un compuesto intermedio éster del ácido 4-aril-ciclohexanocarboxílico de la fórmula VI en bruto, que normalmente se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

Compuesto intermedio éster del ácido 4-aril-ciclo-hexanocarboxílico 1
cis/trans-4-fenil-ciclohexanocarboxilato de etilo (2:1)



- 40 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro en un rendimiento del 98% a partir del (RS)-4-fenil-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (III). EM m/e: 232 (M^+).

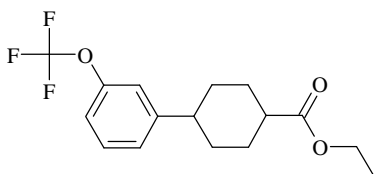
cis/trans-4-(4-fluor-fenil)-ciclohexanocarboxilato de etilo (3:1)



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente marrón en un rendimiento cuantitativo a partir del (RS)-4-(4-fluor-fenil)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (III). EM m/e: 250 (M^+).

5

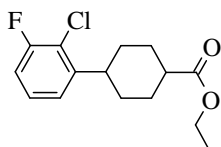
cis/trans-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-ciclohexano-carboxilato de etilo (7:3)



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo en un rendimiento del 93% a partir del (RS)-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (III). EM m/e: 316 (M^+).

10

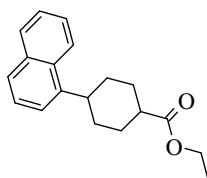
cis/trans-4-(2-cloro-3-fluor-fenil)-ciclohexano-carboxilato de etilo (7:3)



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo en un rendimiento del 94% a partir del (RS)-4-(2-cloro-3-fluor-fenil)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (II). EM m/e: 284 ($M+H^+$).

15

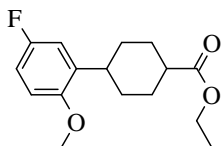
4-naftalen-1-il-ciclohexanocarboxilato de etilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento del 91% a partir del (RS)-4-naftalen-1-il-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (II) empleando ácido acético (1 eq.) como aditivo. EM m/e: 282 (M^+)

20

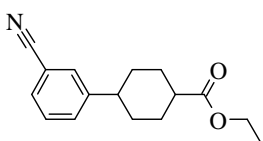
4-(5-fluor-2-metoxi-fenil)-ciclohexanocarboxilato de etilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente marrón en un rendimiento del 90% a partir del (RS)-4-(5-fluor-2-metoxi-fenil)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (II). EM m/e: 280 (M^+).

25

cis/trans-4-(3-ciano-fenil)-ciclohexanocarboxilato de etilo (3:1)



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro en un rendimiento del 97% a partir del (RS)-4-(3-ciano-fenil)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (III). EM m/e: 257 (M^+).

35 Compuestos intermedios ácidos 4-aryl-ciclohexano-carboxílicos de la fórmula VII

35

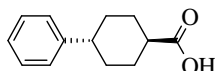
Procedimiento general (IV): Epimerización de los compuestos intermedios ésteres de ácidos 4-aril-ciclohexano-carboxílicos y saponificación posterior

Se calienta a reflujo durante 20-72 h una mezcla de un compuesto intermedio éster del ácido 4-aril-ciclohexano-carboxílico de la fórmula VI y un alcóxido sódico, por ejemplo el etilato sódico (3-6 eq.) en etanol o tolueno. Se enfría a temperatura ambiente, se le añade una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (10-20 eq.) y se calienta la mezcla a reflujo durante 1-2 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se reparte entre un disolvente orgánico, por ejemplo acetato de etilo o éter de metilo y tert-butilo, y agua. Se extrae la fase orgánica con una o dos porciones de una solución acuosa 0,5 M de hidróxido sódico. Se reúnen las fases acuosas, se acidifican con ácido clorhídrico concentrado y se extraen con dos o tres porciones de un disolvente orgánico. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran a sequedad. Por purificación mediante cromatografía flash se obtiene un compuesto intermedio ácido trans-4-aril-ciclohexanocarboxílico de la fórmula VII-b.

Procedimiento general (V): Saponificación de compuestos intermedios ésteres de ácidos 4-aril-ciclo-hex-3-eno-carboxílicos e hidrogenación posterior

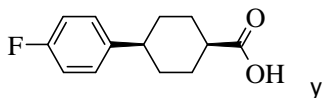
Se agita a temperatura ambiente durante 3-48 h una mezcla de un compuesto intermedio éster del ácido 4-aril-ciclohex-3-enocarboxílico de la fórmula V y una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (10 eq.) en 1,4-dioxano (0,1-0,2 M). Se reparte la mezcla reaccionante entre un disolvente orgánico, por ejemplo acetato de etilo o éter de metilo y tert-butilo, y agua. Se extrae la fase orgánica con una o dos porciones de una solución acuosa 0,5 M de hidróxido sódico. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico concentrado y se extrae con dos o tres porciones de disolvente orgánico. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran a sequedad. Se purga con argón una solución del compuesto intermedio ácido 4-aril-ciclohex-3-enocarboxílico de la fórmula VIII en bruto y bromuro de cinc (0,2 eq.) en acetato de etilo (0,1 M). Se le añade paladio al 10% sobre carbón activo (0,05 eq.) y después se llena el matraz de hidrógeno. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente con presión de hidrógeno (1 bar) durante 20-72 h. Se separa el catalizador por filtración a través de Decalite®. Se lava el líquido filtrado con una porción de agua. Se extrae la fase acuosa con una o dos porciones de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran a sequedad. Por purificación mediante cromatografía flash se obtiene una mezcla del compuesto intermedio ácido cis-4-aril-ciclohexanocarboxílico de la fórmula VII-a y un compuesto intermedio ácido trans-4-aril-ciclohexanocarboxílico de la fórmula VII-b.

Ácido 4-aril-ciclohexanocarboxílico 1
ácido trans-4-fenil-ciclohexanocarboxílico

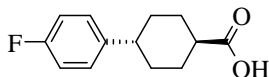


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 63% a partir del cis/trans-4-fenil-ciclohexanocarboxilato de etilo (2:1) con arreglo al procedimiento general (IV). EM m/e: 203 ([M-H]⁻).

Ácido 4-aril-ciclohexanocarboxílico 2
ácido cis-4-(4-fluor-fenil)-ciclohexanocarboxílico



Ácido 4-aril-ciclohexanocarboxílico 3
ácido trans-4-(4-fluor-fenil)-ciclohexanocarboxílico

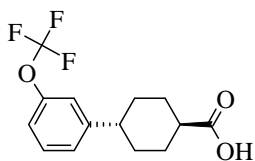


Se obtienen el ácido cis-4-(4-fluor-fenil)-ciclohexano-carboxílico y el ácido trans-4-(4-fluor-fenil)-ciclohexano-carboxílico a partir del (RS)-4-(4-fluor-fenil)-ciclohex-3-enocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (V) después de la separación por cromatografía de columna flash.

Se obtiene el ácido cis-4-(4-fluor-fenil)-ciclohexano-carboxílico en forma de sólido blanco en un rendimiento del 64%. EM m/e: 221 ([M-H]⁻).

Se obtiene el ácido trans-4-(4-fluor-fenil)-ciclo-hexanocarboxílico en forma de sólido blanco en un rendimiento del 14%. EM m/e: 221 ([M-H]⁻).

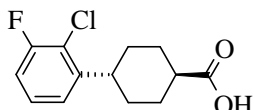
Ácido 4-aril-ciclohexanocarboxílico 4
ácido trans-4-(3-trifluormetoxi-fenil)-ciclohexano-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en un rendimiento del 50% a partir del cis/trans-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-ciclohexanocarboxilato de etilo (7:3) con arreglo al procedimiento general (IV). EM m/e: 287 ([M-H]⁻).

5

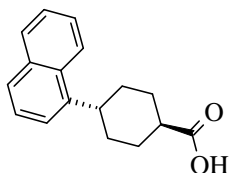
Ácido 4-aryl-ciclohexanocarboxílico 5
ácido trans-4-(2-cloro-3-fluor-fenil)-ciclohexano-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 61% a partir del cis/trans-4-(2-cloro-3-fluor-fenil)-ciclohexanocarboxilato de etilo (7:3) con arreglo al procedimiento general (IV). EM m/e: 255 ([M-H]⁻).

10

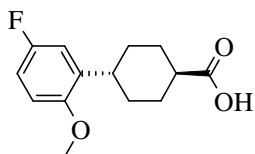
Ácido 4-aryl-ciclohexanocarboxílico 6
ácido trans-4-naftalen-1-il-ciclohexanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento del 36% a partir del 4-naftalen-1-il-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (IV). EM m/e: 253 ([M-H]⁻).

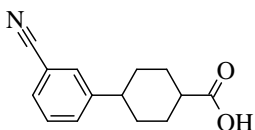
15

Ácido 4-aryl-ciclohexanocarboxílico 7
ácido trans-4-(5-fluor-2-metoxi-fenil)-ciclohexano-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 40% a partir del 4-(5-fluor-2-metoxi-fenil)-ciclohexanocarboxilato de etilo con arreglo al procedimiento general (IV). EM m/e: 251 ([M-H]⁻).

Ácido 4-aryl-ciclohexanocarboxílico 8
ácido cis/trans-4-(3-ciano-fenil)-ciclohexano-carboxílico (3:1)



Se agita a temperatura ambiente durante 20 h una solución del cis/trans-4-(3-ciano-fenil)-ciclohexanocarboxilato de etilo (3:1) (0,50 g, 1,9 mmoles) en 1,4-dioxano (19 ml) y una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (9,5 ml, 19 mmoles). Se diluye la mezcla reaccionante con éter de metilo y tert-butilo y se extrae con dos porciones de una solución acuosa 1M de hidróxido sódico. Se reúnen las fases acuosas, se acidifican a pH 1-2 con ácido clorhídrico concentrado y se extraen con tres porciones de éter de metilo y tert-butilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento cuantitativo. EM m/e: 228 ([M-H]⁻).

35

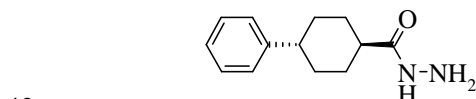
Compuestos intermedios hidrazida de la fórmula II
Procedimiento general (VI):

A una solución de un compuesto intermedio ácido 4-aryl-ciclohexanocarboxílico de la fórmula VII (1 eq.) y trietilamina (1,05 eq.) en tetrahidrofurano (0,2 M) se le añade a 0°C el cloroformiato de etilo (1,05 eq.). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 1 h. Se separan las sales amónicas por filtración. Se vierte el líquido filtrado sobre una

40

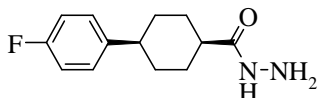
- 5 solución fría de la hidrazina hidratada (2 eq.) en metanol (0,2 M). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2-16 h. Se evapora el disolvente a presión reducida y se reparte el residuo entre un disolvente orgánico, por ejemplo acetato de etilo o diclorometano, y agua. Se separa la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa con dos o tres porciones de disolvente orgánico. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío, obteniéndose un compuesto intermedio hidrazida de la fórmula II, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

Hidrazida 1
hidrazida del ácido trans-4-fenil-ciclohexano-carboxílico



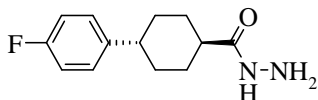
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 89% a partir del ácido trans-4-fenil-ciclohexanocarboxílico con arreglo al procedimiento general (VI). EM m/e: 219 (M+H⁺).

15 Hidrazida 2
hidrazida del ácido cis-4-(4-fluor-fenil)-ciclohexano-carboxílico



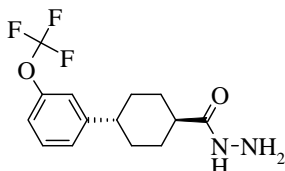
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco amorfo en un rendimiento del 91% a partir del ácido cis-4-(4-fluor-fenil)-ciclohexanocarboxílico con arreglo al procedimiento general (VI). EM m/e: 237 (M+H⁺).

20 Hidrazida 3
hidrazida del ácido trans-4-(4-fluor-fenil)-ciclohexanocarboxílico



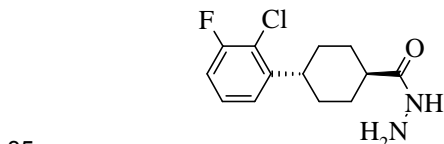
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento del 94% a partir del ácido trans-4-(4-fluor-fenil)-ciclohexanocarboxílico con arreglo al procedimiento general (VI). EM m/e: 237 (M+H⁺).

25 Hidrazida 4
hidrazida del ácido trans-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-ciclohexanocarboxílico



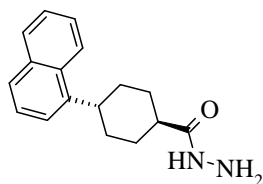
- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en un rendimiento del 91% a partir del ácido trans-4-(3-trifluorometoxi-fenil)-ciclohexanocarboxílico con arreglo al procedimiento general (VI). EM m/e: 303 (M+H⁺).

Hidrazida 5
hidrazida del ácido trans-4-(2-cloro-3-fluor-fenil)-ciclohexanocarboxílico



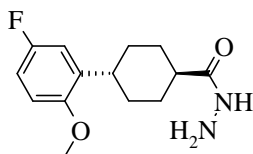
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 95% a partir del ácido trans-4-(2-cloro-3-fluor-fenil)-ciclohexanocarboxílico con arreglo al procedimiento general (VI). EM m/e: 271 (M+H⁺).

40 Hidrazida 6
hidrazida del ácido trans-4-naftalen-1-il-ciclohexano-carboxílico



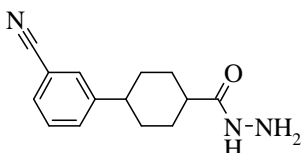
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 93% a partir del ácido trans-4-naftalen-1-il-ciclohexanocarboxílico con arreglo al procedimiento general (VI). EM m/e: 269 (M+H⁺).

- 5 Hidrazida 7
hidrazida del ácido trans-4-(5-fluor-2-metoxi-fenil)-ciclohexanocarboxílico



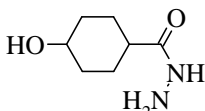
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 95% a partir del ácido trans-4-(5-fluor-2-metoxi-fenil)-ciclohexanocarboxílico con arreglo al procedimiento general (VI). EM m/e: 267 (M+H⁺).

- 10 Hidrazida 8
hidrazida del ácido cis/trans-4-(3-ciano-fenil)-ciclohexanocarboxílico (3:1)



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento del 95% a partir del ácido cis/trans-4-(3-ciano-fenil)-ciclohexanocarboxílico con arreglo al procedimiento general (VI). EM m/e: 244 (M+H⁺).

- Hidrazida 9
hidrazida del ácido cis/trans-4-hidroxi-ciclohexano-carboxílico (2:1)



- 20 Se calienta a reflujo durante 24 h una mezcla del cis/trans-4-hidroxiciclohexano-carboxilato de etilo (5,0 g, 29 mmoles) e hidrazina hidratada (1,4 g, 29 mmoles). Se elimina el agua residual por destilación azeotrópica con tolueno. Se tritura el residuo en éter de metilo y tert-butilo. Se recoge el precipitado por filtración y se seca con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 91%.

- 25 Compuestos intermedios tiolactama de la fórmula III
7-cloro-2-tioxi-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]di-azepina-4-carboxilato de tert-butilo

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

- 30 A una solución del alcohol 5-cloro-2-nitrobenílico (80 g, 0,42 moles) y trietilamina (64 ml, 0,46 moles) en diclorometano (840 ml) se le añade por goteo el cloruro de tionilo (34 ml, 0,46 moles) durante un período de 30 minutos, manteniendo la temperatura interna por debajo de 32°C enfriando con un baño de agua. Se agita la mezcla reaccionante durante 3 h. Se evapora el disolvente y se tritura el residuo en éter de metilo y tert-butilo caliente (970 ml). Se separan las sales amónicas por filtración y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (85 g, 99%) en forma de aceite marrón, que se emplea para el paso siguiente sin purificación. EM m/e: 205 (M⁺).

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

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

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

Se agita a 0°C durante 2 h una solución del (5-cloro-2-nitro-bencilamino)-acetato de etilo (110 g, 0,403 moles), dicarbonato de di-tert-butilo (180 g, 0,807 moles) y 4-N,N-dimetilaminopiridina (2,51 g, 0,0202 moles) en diclorometano (1200 ml) y después a temperatura ambiente durante 16 h. Se evapora el disolvente y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash empleando como eluyente una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado (76,4 g, 51%) en forma de aceite viscoso de color ligeramente amarillo. EM m/e: 373 (M+H⁺).

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

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

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

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

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

Se calienta a reflujo durante 3 h una mezcla del 7-cloro-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo (41,1 g, 0,139 moles) y 2,4-di-sulfuro de 2,4-bis-(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano (31,5 g, 0,0763 moles) en tetrahidrofurano (11,00 ml). Se evapora el disolvente y se tritura el residuo en éter de metilo y tert-butilo. Se separa el precipitado por filtración y se concentra el líquido filtrado a sequedad. Se cristaliza el residuo en etanol caliente, obteniéndose el compuesto epigrafiado (37,5 g, 86,4%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM m/e: 311 (M-H⁺).

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

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

Procedimiento general (VII): condensación de hidrazida y tiolactama para formar un triazol

Se calienta a reflujo durante 16-72 h una mezcla de una hidrazida de la fórmula II (1-1,5 eq.) y una tiolactama de la fórmula III (1 eq.) en n-butanol (0,1-0,2 M). Se enfría a temperatura ambiente, se evapora el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía flash, obteniéndose un compuesto de la fórmula I. Si se emplea una tiolactama de la fórmula III-1 (compuestos de la fórmula III, en la que R¹ es tert-butoxicarbonilo), puede eliminarse térmicamente el grupo N-tert-butoxicarbonilo del producto triazol resultante de la fórmula I-1 de manera parcial o total y se obtiene una amina secundaria de la fórmula I-2 de forma adicional o bien como producto único.

Procedimiento general (VIII): eliminación del grupo N-tert-butoxicarbonilo (N-BOC)

Se calienta a 50°C durante 15-60 minutos una solución de un derivado N-BOC de la fórmula I-1 (1 eq.) en una solución metanólica 1,25 M o etanólica 1,5 M de cloruro de hidrógeno (10 - 20 eq. de HCl). Después de enfriar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se concentra con vacío, obteniéndose una amina secundaria de la fórmula I-2 en forma de sal clorhidrato. Opcionalmente puede obtenerse la base libre repartiendo la sal clorhidrato entre una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y un disolvente orgánico, p.ej. acetato de etilo o diclorometano. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con dos porciones del disolvente orgánico. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose la base libre de un compuesto de la fórmula I-2.

Procedimiento general (IX): N-alkilación reductora

Se calienta a reflujo durante 2-6 h una mezcla de un compuesto de la fórmula I-2 en forma de base libre o en forma de sal clorhidrato (1 eq., 0,1-0,2 M), trietilamina (1 eq., si se emplea la sal clorhidrato de un compuesto de la fórmula I-2) y un aldehído o cetona (8 eq.) en metanol. Se enfría a 0°C y se le añade el cianoborhidruro sódico (2-3 eq.). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3-16 h y se trata con una solución acuosa 1 M de

hidróxido sódico. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Por cromatografía flash se obtiene un N-alquilo de la fórmula I.

Ejemplo 1

5 trans-8-cloro-1-(4-fenil-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 74% aplicando el procedimiento general (VII).

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-fenil-ciclo-hexanocarboxílico

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

10 EM m/e: 479 (M+H⁺).

Ejemplo 2

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

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-(4-fenil-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo-[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo aplicando el procedimiento general (VIII). EM m/e: 379 (M+H⁺).

Ejemplo 3

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

20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento del 88% a partir del clorhidrato del trans-8-cloro-1-(4-fenil-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído aplicando el procedimiento general (IX). EM m/e: 393 (M+H⁺).

Ejemplo 4

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

y

Ejemplo 5

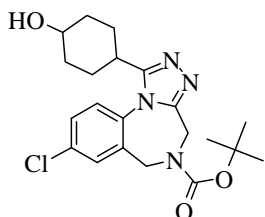
30 trans-8-cloro-5-metil-1-(4-o-tolil-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

y

Ejemplo 6

cis-5-metil-1-(4-o-tolil-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

35 a) cis/trans-8-cloro-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo



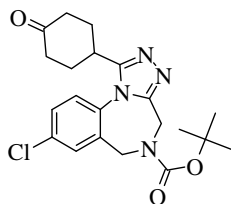
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca en un rendimiento del 64% aplicando el procedimiento general (VII).

Hidrazida: hidrazida del ácido cis/trans-4-hidroxi-ciclohexanocarboxílico

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

EM m/e: 419 (M+H⁺).

b) 8-cloro-1-(4-oxo-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetra-aza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo

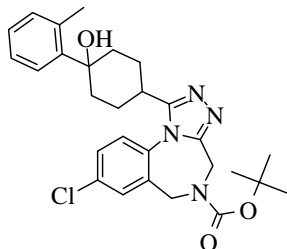


45 A una solución de cloruro de oxalilo (0,11 ml, 1,3 mmoles) en diclorometano (8 ml) se le añade a -60°C el sulfóxido de dimetilo (0,21 ml, 2,6 mmoles). Se agita la mezcla a -50°C durante 5 minutos. Se le añade a -65°C una solución del cis/trans-8-cloro-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo (0,046 g, 1,1 mmoles) en diclorometano (3 ml). Se agita durante 30 minutos y se le añade la trietilamina (0,77 ml, 5,5 mmoles). Después de 5 minutos se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla reaccionante durante 1 h. Se lava la mezcla reaccionante con una porción de una solución acuosa saturada de cloruro amónico. Se extrae la fase acuosa con tres porciones de éter de metilo y tert-butilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico

50

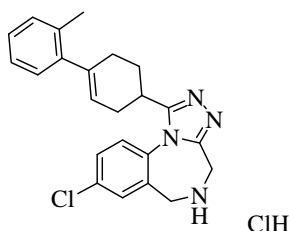
anhidro y se concentran con vacío. Por cromatografía flash empleando como eluyente n-heptano/acetato de etilo se obtiene el compuesto epigrafiado (0,41 g, 90%) en forma de sólido blanco. EM m/e: 417 (M+H⁺).

c) 8-cloro-1-(4-hidroxi-4-o-tolil-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo



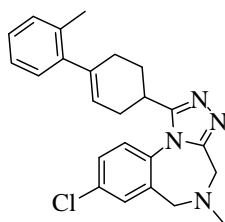
5 A una solución del 8-cloro-1-(4-oxo-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo (0,2 g, 0,5 mmoles) en tetrahidrofurano seco (5 ml) se le añade a temperatura ambiente una solución 1M de cloruro de o-tolilmagnesio en tetrahidrofurano (0,5 ml, 0,5 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante 2 h. Se trata la mezcla reaccionante con una solución acuosa saturada de cloruro amónico y se extrae con dos porciones de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una porción de salmuera, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Por cromatografía flash empleando como eluyente n-heptano/acetato de etilo se obtiene el compuesto epigrafiado (0,17 g, 70 %) en forma de sólido blanco. EM m/e: 509 (M+H⁺).

d) clorhidrato del (RS)-8-cloro-1-(4-o-tolil-ciclohex-3-enil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento cuantitativo a partir del cis/trans-8-cloro-1-(4-hidroxi-4-o-tolil-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo, aplicando el procedimiento general (VIII). EM m/e: 391 (M+H⁺).

20 e) (RS)-8-cloro-5-metil-1-(4-o-tolil-ciclohex-3-enil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 79% a partir del clorhidrato del (RS)-8-cloro-1-(4-o-tolil-ciclohex-3-enil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído, aplicando el procedimiento general (IX). EM m/e: 405 (M+H⁺).

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

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

h) cis-5-metil-1-(4-o-tolil-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

35 Se purga con argón una solución del (RS)-8-cloro-5-metil-1-(4-o-tolil-ciclohex-3-enil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno (0,10 g, 0,25 mmoles) en ácido acético (2,5 ml). Se añade el óxido de platino (IV) (0,017 g, 0,075 mmoles) y se llena el matraz de la reacción con hidrógeno. Se agita la mezcla reaccionante con presión de hidrógeno (1 bar) a temperatura ambiente durante 48 h. Se separa el catalizador por filtración a través de Decalite[®]. Se reparte el líquido filtrado entre acetato de etilo y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico. Se recoge la fase orgánica. Se extrae la fase acuosa con una porción de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran a sequedad. Por purificación sucesivamente mediante cromatografía de columna flash a través de gel de sílice modificado con aminopropilo y empleando como eluyente n-heptano/acetato

40

de etilo y mediante HPLC empleando una columna Chiralpac[®] AD empleando como eluyente n-heptano/ 2-propanol se obtiene el cis-8-cloro-5-metil-1-(4-o-tolil-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno en forma de sólido blanco en un rendimiento del 20 %, el trans-8-cloro-5-metil-1-(4-o-tolil-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno en forma de sólido blanco en un rendimiento del 11 % y el cis-5-metil-1-(4-o-tolil-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]-azuleno en forma de sólido blanco mate en un rendimiento del 8 %.

cis-8-cloro-5-metil-1-(4-o-tolil-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno, EM m/e: 407 (M+H⁺).
trans-8-cloro-5-metil-1-(4-o-tolil-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e] azuleno, EM m/e: 407 (M+H⁺).
cis-5-metil-1-(4-o-tolil-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno, EM m/e: 373 (M+H⁺).

Ejemplo 7

cis-8-cloro-1-[4-(4-fluor-fenil)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en un rendimiento del 68% aplicando el procedimiento general (VII).

Hidrazida: hidrazida del ácido cis-4-(4-fluor-fenil)-ciclohexanocarboxílico

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

EM m/e: 497 (M+H⁺).

Ejemplo 8

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

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

Ejemplo 9

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 77% a partir del clorhidrato del cis-8-cloro-1-[4-(4-fluor-fenil)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído, aplicando el procedimiento general (IX). EM m/e: 411 (M+H⁺).

Ejemplo 10

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 31% aplicando el procedimiento general (VII).

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

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

EM m/e: 497 (M+H⁺).

Ejemplo 11

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

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

Ejemplo 12

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 41% a partir del clorhidrato del trans-8-cloro-1-[4-(4-fluor-fenil)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído, aplicando el procedimiento general (IX). EM m/e: 411 (M+H⁺).

Ejemplo 13

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 44% aplicando el procedimiento general (VII).

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(3-trifluor-metoxi-fenil)-ciclohexanocarboxílico

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

EM m/e: 563 (M+H⁺).

Ejemplo 14

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-[4-(3-trifluorometoxi-fenil)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo aplicando el procedimiento general (VIII). EM m/e: 463 (M+H⁺).

Ejemplo 15

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 72% a partir del clorhidrato del trans-8-cloro-1-[4-(3-trifluorometoxi-fenil)-ciclohexil]-5,6-di-hidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído, aplicando el procedimiento general (IX). EM m/e: 477 (M+H⁺).

Ejemplo 16

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 68% el procedimiento general (VII).

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(2-cloro-3-fluor-fenil)-ciclohexanocarboxílico

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

EM m/e: 531 (M+H⁺).

Ejemplo 17

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-[4-(2-cloro-3-fluor-fenil)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo aplicando el procedimiento general (VIII). EM m/e: 431 (M+H⁺).

Ejemplo 18

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 54% a partir del clorhidrato del trans-8-cloro-1-[4-(2-cloro-3-fluor-fenil)-ciclohexil]-5,6-di-hidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído, aplicando el procedimiento general (IX). EM m/e: 445 (M+H⁺).

Ejemplo 19

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 64% aplicando el procedimiento general (VII).

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-naftalen-1-il-ciclohexanocarboxílico

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

EM m/e: 529 (M+H⁺).

Ejemplo 20

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-(4-naftalen-1-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo aplicando el procedimiento general (VIII). EM m/e: 429 (M+H⁺).

Ejemplo 21

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 62% a partir del clorhidrato del trans-8-cloro-1-(4-naftalen-1-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído, aplicando el procedimiento general (IX). EM m/e: 443 (M+H⁺).

Ejemplo 22

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 87% aplicando el procedimiento general (VII).

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(5-fluor-2-metoxi-fenil)-ciclohexanocarboxílico

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

EM m/e: 527 (M+H⁺).

Ejemplo 23

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-2-metoxi-fenil)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo aplicando el procedimiento general (VIII). EM m/e: 427 (M+H⁺).

Ejemplo 24

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 78% a partir del clorhidrato del trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-2-metoxi-fenil)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído, aplicando el procedimiento general (IX). EM m/e: 441 (M+H⁺).

5 Ejemplo 25

trans-8-cloro-1-[4-(3-ciano-fenil)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 28% aplicando el procedimiento general (VII).

Hidrazida: hidrazida del ácido cis/trans-4-(3-ciano-fenil)-ciclohexanocarboxílico (3:1)

10 Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo-[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo
EM m/e: 504 (M+H⁺).

Ejemplo 26

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

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-[4-(3-ciano-fenil)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetra-aza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo, aplicando el procedimiento general (VIII). EM m/e: 404 (M+H⁺).

Ejemplo 27

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 66% a partir del clorhidrato del trans-3-[4-(8-cloro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo-[e]azulen-1-il)-ciclohexil]-benzonitrilo y paraformaldehído, aplicando el procedimiento general (IX). EM m/e: 418 (M+H⁺).

25 Ejemplo 28

trans-1-[8-cloro-1-(4-fenil-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-il]-etanona

A una solución del clorhidrato del trans-8-cloro-1-(4-fenil-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno (0,090 g, 0,22 mmoles) y trietilamina (0,063 ml, 0,46 mmoles) en diclorometano (5 ml) se le añade a temperatura ambiente el cloruro de acetilo (0,017 ml, 0,24 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante 19 h y se concentra con vacío. Por cromatografía flash empleando como eluyente n-heptano/acetato de etilo se obtiene el compuesto epigrafiado (0,082 g, 90%) en forma de sólido blanco. EM m/e: 421 (M+H⁺).

30

Ejemplo 29

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

35 A una solución del clorhidrato del trans-8-cloro-1-(4-fenil-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno (0,065 g, 0,16 mmoles) y trietilamina (0,046 ml, 0,33 mmoles) en diclorometano (5 ml) se le añade a temperatura ambiente el cloruro de metanosulfonyl (0,013 ml, 0,17 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante 19 h y se concentra con vacío. Por cromatografía flash empleando como eluyente n-heptano/acetato de etilo se obtiene el compuesto epigrafiado (0,043 g, 60%) en forma de sólido blanco. EM m/e: 457 (M+H⁺).

40

Ejemplo 30

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 80% a partir del clorhidrato del trans-8-cloro-1-(4-fenil-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y acetona, aplicando el procedimiento general (IX). EM m/e: 421 (M+H⁺).

45

Ejemplo 31

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

A una mezcla del clorhidrato del trans-8-cloro-1-(4-fenil-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno (0,065 g, 0,16 mmoles) y carbonato potásico (0,073 ml, 0,53 mmoles) en acetonitrilo (1 ml) se le añade a temperatura ambiente el bromhidrato de la 2-(bromometil)piridina (0,042 g, 0,16 mmoles). Se agita a 50°C durante 65 h y se reparte entre una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (50 ml) y diclorometano (50 ml). Se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con una porción de 50 ml de diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash empleando como eluyente n-heptano/acetato de etilo se obtiene el compuesto epigrafiado (0,058 g, 79%) en forma de sólido blanco. EM m/e: 471 (M+H⁺).

55

Ejemplo 32

trans-2-[8-cloro-1-(4-fenil-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-il]-etanol

60 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 13% a partir del clorhidrato del trans-8-cloro-1-(4-fenil-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y glicol-aldehído, aplicando el procedimiento general (IX). EM m/e: 423 (M+H⁺).

60

Ejemplo 33

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

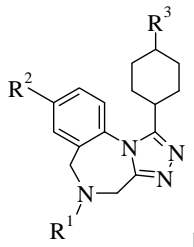
65

5 Se desgasifica con ciclos de congelación y descongelación una mezcla del clorhidrato del trans-8-cloro-1-(4-fenil-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno (0,10 g, 0,24 mmoles), 2-bromopiridina (0,057 g, 0,36 mmoles) y bromuro de cetiltrimetilamonio (0,0040 g, 0,012 mmoles) en tolueno (2 ml) y una solución acuosa de hidróxido sódico del 50 % (0,04 ml). Se le añade el bis(tri-t-butilfosfina)paladio (0,012 g, 0,024 mmoles) y se agita a 90°C durante 18 h. Se reparte la mezcla reaccionante entre agua (50 ml) y diclorometano (50 ml). Se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con una porción de 50 ml de diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Por purificación mediante cromatografía flash empleando como eluyente n-heptano/acetato de etilo y acetato de etilo/2-propanol se obtiene el compuesto epigrafiado (0,004 g, 4%) en forma de aceite incoloro.

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



5 en la que:

R^1 se elige entre el grupo formado por

i) H,

10 ii) -alquilo C_{1-6} , sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por OH, halógeno, ciano y alcoxi C_{1-6} ,

iii) $-(CH_2)_p-R^4$,

p es el número 0 ó 1,

15 R^4 = fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, cada uno de ellos está sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por OH, halógeno, ciano, alcoxi C_{1-6} , halógeno-alquilo C_{1-6} , halógeno-alcoxi C_{1-6} e hidroxialquilo C_{1-6} ,

iv) $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} , dicho alquilo C_{1-6} está sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por OH, halógeno, ciano y alcoxi C_{1-6} ,

v) $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , dicho alquilo C_{1-6} está sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por OH, halógeno, ciano y alcoxi C_{1-6} , y

20 vi) $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} , dicho alquilo C_{1-6} está sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por OH, halógeno, ciano y alcoxi C_{1-6} ;

R^2 se elige entre el grupo formado por hidrógeno y halógeno;

25 R^3 es arilo, sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por OH, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno-alquilo C_{1-6} , halógeno-alcoxi C_{1-6} e hidroxialquilo C_{1-6} ;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

30 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 se elige entre el grupo formado por H, -alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , $-CH_2$ -heteroarilo de 6 eslabones, -heteroarilo de 6 eslabones, $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} , $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} y $-C(O)O$ -alquilo C_{1-6} .

3. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que R^1 se elige entre el grupo formado por H, -alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , $-CH_2$ -heteroarilo de 6 eslabones y $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} .

35 4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R^1 se elige entre el grupo formado por H, metilo, acetnilo, isopropilo, piridin-2-il-metilo y 2-hidroxi-etilo.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R^2 es halógeno.

40 6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R^2 es cloro.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R^3 es arilo, sin sustituir o sustituido por 1 - 2 sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por halógeno, ciano, C_{1-6} -alquilo, alcoxi C_{1-6} y halógeno-alcoxi C_{1-6} .

45 8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que R^3 es arilo.

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que R^3 es fenilo o naft-1-ilo.

50 10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, elegido entre el grupo formado por:

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

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

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

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

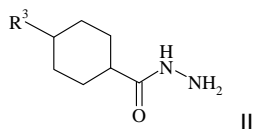
(trans)-8-cloro-5-metil-1-(4-o-tolil-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,

- (cis)-5-metil-1-(4-o-tolil-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 (cis)-8-cloro-1-[4-(4-fluor-fenil)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 (cis)-8-cloro-1-[4-(4-fluor-fenil)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 5 (cis)-8-cloro-1-[4-(4-fluor-fenil)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 (trans)-8-cloro-1-[4-(4-fluor-fenil)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 (trans)-8-cloro-1-[4-(4-fluor-fenil)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 (trans)-8-cloro-1-[4-(4-fluor-fenil)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 (trans)-8-cloro-1-[4-(3-trifluorometoxi-fenil)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 10 (trans)-8-cloro-1-[4-(3-trifluorometoxi-fenil)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 (trans)-8-cloro-5-metil-1-[4-(3-trifluorometoxi-fenil)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 (trans)-8-cloro-1-[4-(2-cloro-3-fluor-fenil)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 (trans)-8-cloro-1-[4-(2-cloro-3-fluor-fenil)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 15 (trans)-8-cloro-1-[4-(2-cloro-3-fluor-fenil)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 (trans)-8-cloro-1-(4-naftalen-1-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 (trans)-8-cloro-1-(4-naftalen-1-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 (trans)-8-cloro-5-metil-1-(4-naftalen-1-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 (trans)-8-cloro-1-[4-(5-fluor-2-metoxi-fenil)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 20 (trans)-8-cloro-1-[4-(5-fluor-2-metoxi-fenil)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 (trans)-8-cloro-1-[4-(5-fluor-2-metoxi-fenil)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 (trans)-8-cloro-1-[4-(3-ciano-fenil)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
 (trans)-3-[4-(8-cloro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-1-il)-ciclohexil]-benzonitrilo,
 25 (trans)-3-[4-(8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-1-il)-ciclohexil]-benzonitrilo,
 (trans)-1-[8-cloro-1-(4-fenil-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-il]-etanona,
 (trans)-8-cloro-5-metanosulfonil-1-(4-fenil-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
 (trans)-8-cloro-5-isopropil-1-(4-fenil-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
 (trans)-8-cloro-1-(4-fenil-ciclohexil)-5-piridin-2-ilmetil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
 30 (trans)-2-[8-cloro-1-(4-fenil-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-il]-etanol y
 (trans)-8-cloro-1-(4-fenil-ciclohexil)-5-piridin-2-il-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

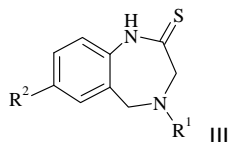
11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, elegido entre el grupo formado por:

- 35 clorhidrato del (trans)-8-cloro-1-(4-fenil-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 (trans)-8-cloro-5-metil-1-(4-fenil-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 (trans)-8-cloro-5-metil-1-(4-naftalen-1-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 (trans)-1-[8-cloro-1-(4-fenil-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-il]-etanona,
 40 (trans)-8-cloro-5-isopropil-1-(4-fenil-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
 (trans)-8-cloro-1-(4-fenil-ciclohexil)-5-piridin-2-ilmetil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno y
 (trans)-2-[8-cloro-1-(4-fenil-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-il]-etanol.

12. Un proceso para la obtención del compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11,
 45 que consta del paso de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II



con un compuesto de la fórmula III



50 para obtener un compuesto de la fórmula I, en la que R¹, R² y R³ tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

13. Un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para el uso como sustancia terapéuticamente activa.

55 14. Un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para el uso en la prevención o el tratamiento de la dismenorrea, disfunción sexual masculina o femenina, hipertensión, fallo cardíaco crónico,

secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, ansiedad, trastornos depresivos, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia y conducta agresiva.

5 15. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11.

10 16. Una composición farmacéutica según las reivindicaciones 1-11, que es útil para la prevención o el tratamiento de la dismenorrea, disfunción sexual masculina o femenina, hipertensión, fallo cardíaco crónico, secreción inapropiada de vasopresina, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, ansiedad, trastornos depresivos, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del espectro autista, esquizofrenia y conducta agresiva.