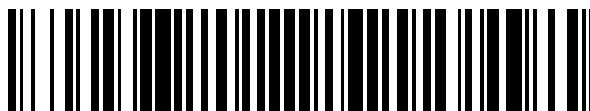


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 553 246**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04	(2006.01) A61P 9/12	(2006.01)
C07D 519/00	(2006.01) A61P 15/10	(2006.01)
A61K 31/5517	(2006.01)	
A61P 25/00	(2006.01)	
A61P 25/18	(2006.01)	
A61P 25/22	(2006.01)	
A61P 25/24	(2006.01)	
A61P 1/16	(2006.01)	
A61P 13/12	(2006.01)	
A61P 9/04	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.04.2011** **E 11715545 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.10.2015** **EP 2571879**

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

30 Prioridad:

26.04.2010 EP 10161043

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.12.2015

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 2 553 246 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

Heterobiaril-ciclohexil-tetraazabenz[e]azulenos

5 Antecedentes de la invención

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.

10 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.

20 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.

25 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 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").

55 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.

65 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").

En los documentos WO 2004/074291 y WO 2006/021882 se describen triazolobenzodiazepinas como antagonistas de la vasopresina para el tratamiento p. ej. de la dismenorrea.

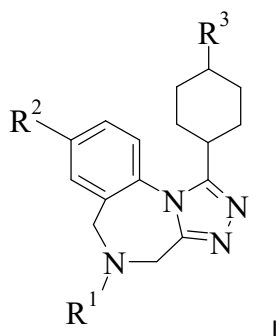
Ámbito de la invención

La presente invención se refiere a heterobiaril-ciclo-hexil-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.

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.

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



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

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 experimental.

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 y tert-butilo.

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. El más preferido es el metoxi.

5 El término “arilo” indica un grupo carbocíclico aromático que contiene de 6 a 14 átomos de carbono, en especial de 6 a 10, y tiene por lo menos un anillo aromático o varios anillo condensados, de los cuales por lo menos un anillo es aromático. Los ejemplos incluyen al fenilo (Ph), bencilo, naftilo, bifenilo, antrilo, azalenilo o indanilo. Es preferido el fenilo.

10 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, en este grupo existe por lo menos un anillo heterocíclico que es aromático. El término “heteroarilo de 6 eslabones” indica un grupo aromático monocíclico, que tiene un solo anillo de 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. El anillo individual preferido de 6 eslabones es el piridinilo. Los anillos “heteroarilo de 6 eslabones” específicos están unidos a través de un átomo de carbono al resto ciclohexilo. Es preferido en particular el piridin-3-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. Es especial el isoxazolilo. Los grupos “heteroarilo de 5 eslabones” específicos están unidos a través de un átomo de carbono con el resto ciclohexilo. Es preferido en particular el isoxazol-3-ilo.

25 El término “heterobiarilo”, solo o en combinación con otros grupos, indica un grupo cíclico que tiene un primer anillo aromático de 4 a 8 eslabones, con preferencia un anillo aromático de 5 ó 6 eslabones, condensado con un segundo anillo aromático de 4 a 8 eslabones, con preferencia con un anillo aromático de 5 ó 6 eslabones, y cada anillo individual tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos elegidos con independencia entre sí entre O, S y N. Son especiales los heterobiarilos, en los que un anillo es fenilo o piridinilo. Más especiales son los heterobiarilos, en los que un anillo es fenilo. Los ejemplos de heterobiarilo incluyen al benzofurilo, isobenzofurilo, indolilo, isoindolilo, benzotiofenilo, benzoimidazolilo, purinilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, 1,3-dihidro-2-indoxilo, benzoisotiazolilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzoisoxazolilo, isotiazolo[4,5-b]piridinilo y similares. Son especiales el benzoisoxazolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, isotiazolo[5,4-b]piridinilo, isotiazolo[4,5-b]piridinilo e isotiazolo[4,5-c]piridinilo. Los “heterobiarilos” específicos están unidos al resto ciclohexilo a través de un átomo de carbono. Son especiales el benzo[d]isoxazol-3-ilo, isoxazolo-[4,5-b]piridin-3-ilo, isoxazolo[5,4-b]piridin-3-ilo, benzo-[d]isotiazol-3-ilo, isotiazolo[4,5-b]piridin-3-ilo, 4-iso-tiazolo[5,4-c]piridin-3-ilo. Son más especiales el benzo[d]-isoxazol-3-ilo, isoxazolo[4,5-b]piridin-3-ilo, isotiazolo[4,5-b]piridin-3-ilo, 4-isotiazolo[5,4-c]piridin-3-ilo.

40 El término “cicloalquilo” indica un anillo carbonado de 3 a 8 eslabones, por ejemplo el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. Son especialmente preferidos los grupos cicloalquilo que tienen 3, 4, 5 ó 6 eslabones en el anillo carbonado. Es específico el ciclobutilo.

El término “ciano” indica un grupo -CN.

45 El término “hidroxi” indica un grupo -OH.

El término “Boc” indica un grupo -C(O)O-tert-butilo (-C(O)OC(CH₃)₃).

50 El término “S(O)₂-alquilo C₁₋₆” indica un “alquilo C₁₋₆” ya definido antes, unido mediante un grupo -S(O)₂-.

El término “C(O)-alquilo C₁₋₆” indica un “alquilo C₁₋₆” ya definido antes, unido mediante un grupo -C(=O)-.

El término “C(O)O-alquilo C₁₋₆” indica un “alquilo C₁₋₆” ya definido antes, unido mediante un grupo -C(=O)O-.

55 El término “halógeno”, solo o en combinación con otros grupos, indica un cloro (Cl), yodo (I), flúor (F) o bromo (Br). Son halógenos específicos el F y Cl, es especial el Cl.

60 El término “halógeno-alquilo C₁₋₆”, solo o en combinación con otros grupos, indica un resto alquilo C₁₋₆ sustituido por uno o más halógenos, es especial el fluor-alquilo C₁₋₆, por ejemplo los grupos siguientes: CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃, CH₂CH₂CF₃, CHF₂CF₂ y similares.

El término “hidroxi-alquilo C₁₋₆”, solo o en combinación con otros grupos, indica un resto alquilo C₁₋₆ sustituido por uno o más hidroxi, por ejemplo los grupos siguientes: hidroximatilo, 2-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-1-metil-etilo o 2-hidroxi-propilo y similares.

65

El término “ciano-alquilo C₁₋₆”, solo o en combinación con otros grupos, indica un resto alquilo C₁₋₆ sustituido por uno o más ciano, por ejemplo los grupos siguientes: ciano-metilo, 2-cianoetilo, 2-ciano-1-metil-etilo o 2-ciano-propilo y similares.

- 5 El término “halógeno-alcoxi C₁₋₆”, solo o en combinación con otros grupos, indica un resto alcoxi C₁₋₆ ya definido antes, sustituido por uno o varios halógenos, ya definidos antes, en especial el fluor, es decir, “fluor-alcoxi C₁₋₆”, por ejemplo el grupo siguiente: F-CH₂-O-.

- 10 El término “heterociclilo” indica un anillo heterocíclico de 3 a 7 eslabones, que contiene por lo menos un heteroátomo, por ejemplo N, O o S, el número de átomos de N es de 0, 1, 2 ó 3 y el número de átomos de O y S es en cada caso de 0, 1 ó 2. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen al pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirilo, azetidínilo, tiazolidínilo, oxazolidínilo, piperidinilo, morfolínilo, tiomorfolínilo, piperazinilo, azepanilo, diazepanilo, oxazepanilo y similares.

- 15 El término “opcionalmente sustituido” indica un grupo alquilo C_a o alquilo C_b, que pueden estar sin sustituir o sustituidos de 1 a 4 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por OH, halógeno, ciano, halógeno-alcoxi C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆; o un grupo cicloalquilo, que puede estar sin sustituir o sustituido de 1 a 4 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por OH, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, halógeno-alquilo C₁₋₆, halógeno-alcoxi C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆.

- 20 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 metanosulfónico, ácido p-tolueno-sulfónico, ácido trifluoracético y similares. Es específico el ácido clorhídrico.

- 25 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.

- 30 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. El término “inhibidor” indica un compuesto que compite con, reduce o impide la unión de un ligando concreto con un receptor particular o que reduce o impide la inhibición de una función de una proteína concreta.

- 35 El término “concentración inhibidora semimáxima” (IC₅₀) indica la concentración de un compuesto concreto que se requiere para obtener una inhibición del 50 % de un proceso biológico “in vitro”. Los valores IC₅₀ pueden convertirse en valores logarítmicos pIC₅₀ (-log IC₅₀), en los que los valores más altos indican una potencia exponencialmente más alta. El valor IC₅₀ no es un valor absoluto, sino que depende de las condiciones experimentales, es decir, de las concentraciones empleadas. El valor IC₅₀ puede convertirse en una constante de inhibición absoluta (K_i) empleando la ecuación de Cheng-Prussoff (Biochem. Pharmacol. 22, 3099, 1973). El término “constante de inhibición” (K_i) indica la afinidad de fijación absoluta de un inhibidor concreto sobre un receptor. Se mide realizando ensayos de inhibición de fijación y es igual a la concentración, en la que un inhibidor concreto ocuparía el 50 % del receptor si no estuviera presente ningún ligando competidor (es decir, radioligando). Los valores K_i pueden convertirse en valores logarítmicos pK_i (-log K_i), en este caso los valores más altos indican una potencia exponencialmente más alta.

- 40 El término “definido aquí” o “descrito aquí” referido a una variable incorpora por referencia la definición más amplia de la variable y también las definiciones preferidas, más preferidas y especialmente preferidas, si las hubiera.

- 55 Los términos “tratar”, “poner en contacto” y “reaccionar” referidos a una reacción química indican la adición o el mezclado de dos o más reactivos en condiciones apropiadas para producir el producto indicado y/o deseado. Se da por supuesto que la reacción, que produce el producto indicado y/o deseado, no necesariamente lo produce directamente por la combinación de los dos reactivos que se emplean inicialmente, es decir, pueden haber uno o más compuestos intermedios que se tienen que producir en la mezcla, después de los cuales tiene lugar finalmente la formación del producto indicado y/o deseado.

- 60 El término “aromático” indica la idea convencional de aromaticidad definida en la bibliografía técnica, en especial en el manual IUPAC - Compendium of Chemical Terminology, 2ª edición, A.D. McNaught & A. Wilkinson (coord.), Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997).

“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

Tabla 1: abreviaturas

(BOC) ₂ O	pirocarbonato de di-tert-butilo
(COCl) ₂	(di)cloruro de oxalilo
AcOH	ácido acético
CH ₂ Cl ₂	diclorometano
((CH ₃) ₃ CCO) ₂ O	anhídrido trimetilacético
CuCl	cloruro de cobre (I)
DMF	dimetilformamida
DMAP	4-(dimetilamino)-piridina
DMSO	sulfóxido de dimetilo
(dppf)/PdCl ₂	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio (II)
EDTA	etilenodiaminotetraacetato
EtN ₃	trietilamina
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
HATU	hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HEPES	ácido 2-(4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil)-etanosulfónico
HF-piridina	fluorhidrato de piridina
H ₂ O	agua
H ₂ SO ₄	ácido sulfúrico
HPLC	cromatografía de líquidos de alta eficacia
KHF ₂	bifluoruro potásico
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
Na ₂ CO ₃	carbonato sódico
NaNO ₂	nitrito sódico
NaOEt	etóxido sódico
NaOH	hidróxido sódico
n-BuOH	n-butanol
RMN	resonancia magnética nuclear
PdCl ₂	dicloruro de paladio
Pd(OAc) ₂	acetato de paladio
Pd(PPh) ₃	tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)
POCl ₃	oxicloruro de fósforo
PtO ₂	óxido de platino
(PPh) ₃	trifenilfosfina
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(hidroximetil)-aminometano
ZnBr ₂	bromuro de cinc

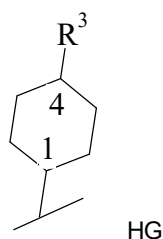
10 La invención proporciona además composiciones farmacéuticas, métodos de uso y métodos de obtención de los compuestos mencionados previamente.

15 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.

20 El alcance de la invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

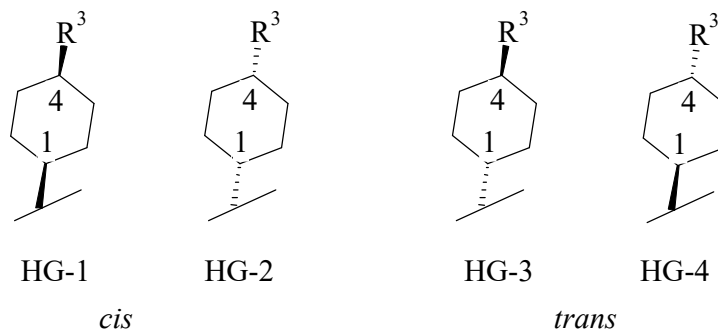
Los compuestos de la fórmula I pueden contener átomos de carbono asimétricos. Por consiguiente, la presente invención abarca todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la fórmula I, incluidos todos los enantiómeros y mezclas de los mismos, es decir, sus isómeros ópticos individuales y las 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 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.

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



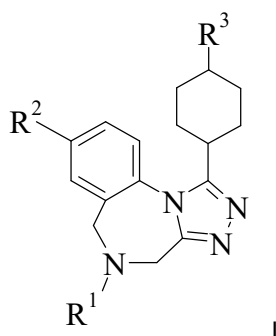
en la que por lo menos los átomos de carbono 1 y 4 son átomos de carbono asimétricos y R^3 podría contener además átomos de carbono asimétricos. Se da por supuesto que la presente invención incluye todos los estereoisómeros individuales de los grupos de cabeza y las mezclas de los mismos.

En particular, estos grupos de cabeza HG son:



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



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,

iii) -S(O)₂-alquilo C₁₋₆, cuyo 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,

iv) -C(O)-alquilo C₁₋₆, cuyo 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)O-alquilo C₁₋₆, cuyo 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;

vi) cicloalquilo, sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por OH, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆,

vii) S(O)₂-(CH₂)_q-NRⁱRⁱⁱ, en el que

q es el número 0 ó 1,

Rⁱ y Rⁱⁱ con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por H y alquilo C₁₋₆, o Rⁱ y Rⁱⁱ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 3 a 7 eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos individualmente entre N, O y S, y dicho heterociclilo está sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por oxo, halógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆,

viii) -(CH₂)_r-NRⁱⁱⁱR^{iv}, en el que

r es el número 1, 2 ó 3,

Rⁱⁱⁱ y R^{iv} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por H y alquilo C₁₋₆, o Rⁱⁱⁱ y R^{iv} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 3 a 7 eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos individualmente entre N, O y S, y dicho heterociclilo está sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por oxo, halógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, y

ix) -C(O)(CH₂)_s-NR^vR^{vi}, en el que

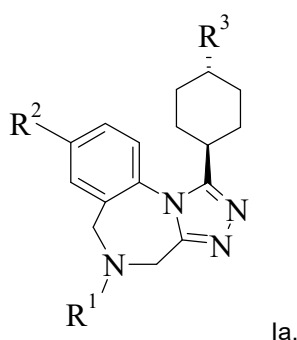
s es el número 1, 2 ó 3,

R^v y R^{vi} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por H y alquilo C₁₋₆, o R^v y R^{vi} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 3 a 7 eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos individualmente entre N, O y S, y dicho heterociclilo está sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por oxo, halógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆;

R² es halógeno;

R³ es heterobiarilo, sin sustituir o sustituido by 1-5 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.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula Ia,



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,

iii) -S(O)₂-alquilo C₁₋₆, cuyo alquilo C₁₋₆ es 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,

iv) -C(O)-alquilo C₁₋₆, cuyo alquilo C₁₋₆ es 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)O-alquilo C₁₋₆, cuyo alquilo C₁₋₆ es 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;

vi) cicloalquilo, sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por OH, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆,

vii) S(O)₂-(CH₂)_q-NRⁱRⁱⁱ, en el que

q es el número 0 ó 1,

5 Rⁱ y Rⁱⁱ con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por H y alquilo C₁₋₆, o Rⁱ y Rⁱⁱ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 3 a 7 eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos individualmente entre N, O y S, y dicho heterociclilo está sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por oxo, halógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆,

viii) -(CH₂)_r-NRⁱⁱⁱR^{iv}, en el que

10 r es el número 1, 2 ó 3,

Rⁱⁱⁱ y R^{iv} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por H y alquilo C₁₋₆, o Rⁱⁱⁱ y R^{iv} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 3 a 7 eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos individualmente entre N, O y S, y dicho heterociclilo está sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por oxo, halógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, y

15 ix) -C(O)(CH₂)_s-NR^vR^{vi}, en el que

s es el número 1, 2 ó 3,

R^v y R^{vi} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por H y alquilo C₁₋₆, o R^v y R^{vi} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 3 a 7 eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos individualmente entre N, O y S, y dicho heterociclilo está sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por oxo, halógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆;

R² es halógeno;

R³ es heterobiarilo, sin sustituir o sustituido por 1-5 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.

25 Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, en la que R¹ se elige entre el grupo formado por:

i) H,

30 ii) -alquilo C₁₋₆,

iii) -S(O)₂-alquilo C₁₋₆,

iv) -C(O)O-alquilo C₁₋₆,

v) cicloalquilo,

vi) -(CH₂)_r-NRⁱⁱⁱR^{iv}, en el que

35 r es el número 1, 2 ó 3,

Rⁱⁱⁱ y R^{iv} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por H y alquilo C₁₋₆, y

vii) -C(O)(CH₂)_s-NR^vR^{vi}, en el que

s es el número 1, 2 ó 3,

R^v y R^{vi} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por H y alquilo C₁₋₆.

40 Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, en la que R¹ se elige entre el grupo formado por H, metilo, ciclobutilo, metil-2-etilamina, 1-oxo-etilo, 1-oxo-2-(dimetilamino)-etilo y metil-sulfonilo.

45 Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, en la que R¹ se elige entre el grupo formado por -alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, -(CH₂)₂-N(alquilo C₁₋₆)₂ y -C(O)(CH₂)-N(alquilo C₁₋₆)₂.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, en la que R¹ se elige entre el grupo formado por metilo, ciclobutilo, metil-2-etilamina y 1-oxo-2-(dimetilamino)-etilo.

50 Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, en la que R¹ es H.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, en la que R¹ es -alquilo C₁₋₆.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, en la que R¹ es metilo.

55 Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, en la que R¹ es -C(O)O-alquilo C₁₋₆.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, en la que R¹ es Boc.

60 Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, en la que R¹ es cicloalquilo.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, en la que R¹ es ciclobutilo.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 es $-(CH_2)_r-NR^{iii}R^{iv}$, en la que r es el número 1, 2 ó 3 y R^{iii} y R^{iv} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por H y alquilo C_{1-6} .

5 Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 es $-(CH_2)_2-N$ (alquilo C_{1-6})₂.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 es metil-2-etilamina.

10 Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 es $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} .

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 es 1-oxo-etilo.

15 Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 es $-C(O)(CH_2)_s-NR^vR^vi$, en el que s es el número 1, 2 ó 3 y R^v y R^vi con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por H y alquilo C_{1-6} .

20 Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 es $-C(O)(CH_2)-N$ (alquilo C_{1-6})₂.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 es 1-oxo-2-(dimetilamino)-etilo.

25 Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 es $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} .

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 es metil-sulfonilo.

30 Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, en la que R^2 es cloro.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, en la que R^3 es heterobiarilo, sin sustituir o sustituido por 1-2 halógenos.

35 Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, en la que R^3 es benzo[d]-isoxazolilo, isoxazolo[4,5-b]piridinilo, isoxazolo[5,4-b]-piridinilo, benzo[d]isotiazolilo, isotiazolo[4,5-b]piridinilo o 4-isotiazolo[5,4-c]piridinilo, en cada caso sin sustituir o sustituidos por 1-2 halógenos.

40 Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, en la que R^3 es benzo[d]-isoxazol-3-ilo, 6-fluor-benzo[d]isoxazol-3-ilo, 5-fluor-benzo-[d]isoxazol-3-ilo, isoxazolo[4,5-b]piridin-3-ilo, isoxazolo[5,4-b]piridin-3-ilo, benzo[d]isotiazol-3-ilo, isotiazolo[4,5-b]piridin-3-ilo o 4-isotiazolo[5,4-c]piridin-3-ilo.

45 Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, en la que R^3 es benzo[d]-isoxazolilo, 6-fluor-benzo[d]isoxazolilo, 5-fluor-benzo[d]-isoxazolilo, isoxazolo[4,5-b]piridinilo, isoxazolo[5,4-b]-piridinilo, benzo[d]isotiazolilo, isotiazolo[4,5-b]-piridinilo, 4-isotiazolo[5,4-c]piridinilo.

50 Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, en la que R^3 es benzo[d]-isoxazol-3-ilo, 6-fluor-benzo[d]isoxazol-3-ilo, 5-fluor-benzo-[d]isoxazol-3-ilo, isoxazolo[4,5-b]piridin-3-ilo, isoxazolo[5,4-b]piridin-3-ilo, benzo[d]isotiazol-3-ilo, isotiazolo[4,5-b]piridin-3-ilo, 4-isotiazolo[5,4-c]piridin-3-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, en la que R^3 es benzo[d]-isoxazol-3-ilo.

55 Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, en la que R^3 es 6-fluor-benzo[d]isoxazol-3-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, en la que R^3 es 5-fluor-benzo[d]isoxazol-3-ilo.

60 Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, en la que R^3 es isoxazolo[4,5-b]-piridin-3-ilo.

65 Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, en la que R^3 es isoxazolo[5,4-b]-piridin-3-ilo.

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, en la que R³ es benzo[d]-isotiazol-3-ilo.

5 Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, en la que R³ es isotiazolo[4,5-b]-piridin-3-ilo.

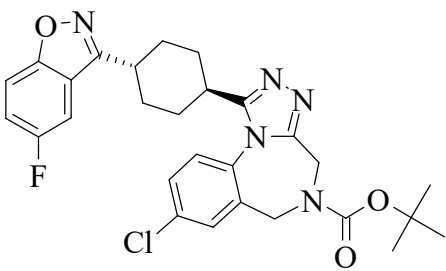
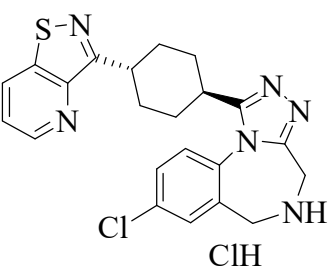
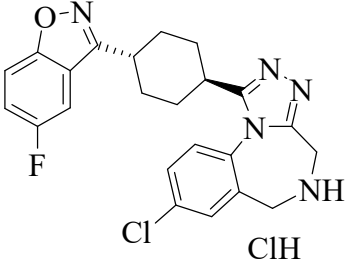
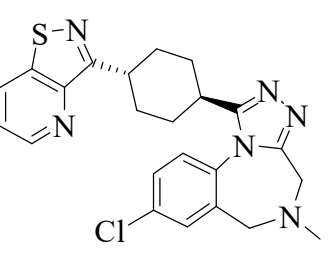
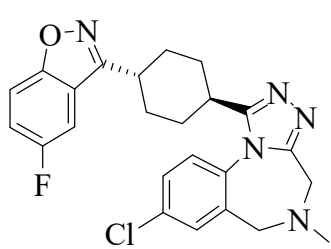
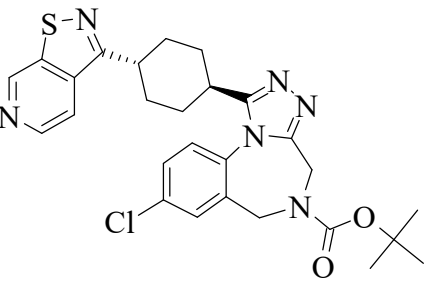
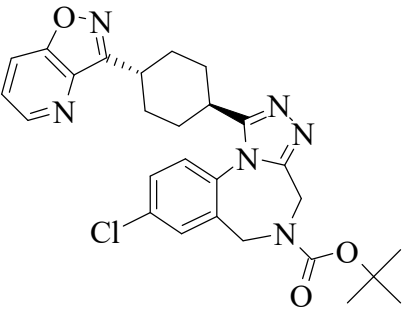
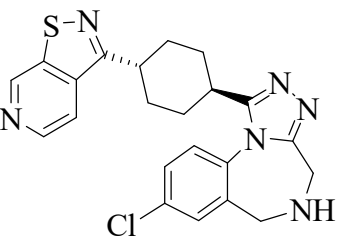
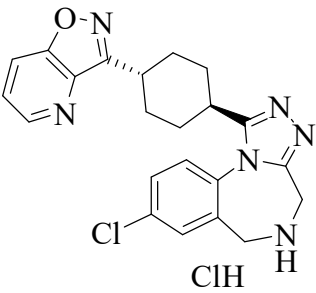
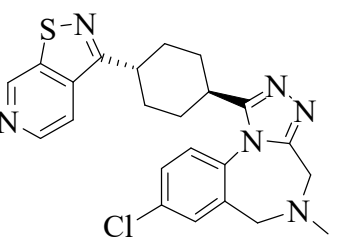
Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, en la que R³ es 4-isotiazolo-[5,4-c]piridin-3-ilo.

10 Los ejemplos de compuestos de la invención se describen en la parte experimental y se recogen en la tabla siguiente.

Tabla 2: estructuras de compuestos de ejemplos seleccionados

ej.	estructura	ej.	estructura
1		19	
2		20	
3		21	
4		22	

ej.	estructura	ej.	estructura
5		23	
6		24	
7		25	
8		26	
9		27	

ej.	estructura	ej.	estructura
10		28	 ClH
11	 ClH	29	
12		30	
13		31	 ClH
14	 ClH	32	

ej.	estructura	ej.	estructura
15		33	
16		34	
17		35	
18			

Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, elegido entre el grupo formado por:

- 5 cis-1-(4-benzo[d]isoxazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- trans-1-(4-benzo[d]isoxazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- 10 cis-1-(4-benzo[d]isoxazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- cis-1-(4-benzo[d]isoxazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-1-(4-benzo[d]isoxazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-1-(4-benzo[d]isoxazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(6-fluor-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclo-hexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- 15 trans-8-cloro-1-[4-(6-fluor-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclo-hexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,

- trans-8-cloro-1-[4-(6-fluor-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclo-hexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]-azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclo-hexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- 5 trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclo-hexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclo-hexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]-azuleno,
trans-8-cloro-1-(4-isoxazolo[4,5-b]piridin-3-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- 10 trans-8-cloro-1-(4-isoxazolo[4,5-b]piridin-3-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-(4-isoxazolo[4,5-b]piridin-3-il-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-(4-isoxazolo[5,4-b]piridin-3-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
- 15 trans-8-cloro-1-(4-isoxazolo[5,4-b]piridin-3-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-(4-isoxazolo[5,4-b]piridin-3-il-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- 20 trans-1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-5-ciclobutil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-{2-[1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-il]-etil}-metil-amina,
trans-1-[1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-il]-etanona,
trans-1-[1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-il]-2-dimetilamino-etanona,
- 25 trans-1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-5-metanosulfonil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]-azuleno,
trans-8-cloro-1-(4-isotiazolo[4,5-b]piridin-3-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-1-(4-isotiazolo[4,5-b]piridin-3-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- 30 trans-8-cloro-1-(4-isotiazolo[4,5-b]piridin-3-il-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-(4-isotiazolo[5,4-c]piridin-3-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-1-(4-isotiazolo[5,4-c]piridin-3-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- 35 trans-8-cloro-1-(4-isotiazolo[5,4-c]piridin-3-il-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
cis-1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
cis-1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y
cis-1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 40 Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, elegido entre el grupo formado por:
- 45 cis-1-(4-benzo[d]isoxazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-1-(4-benzo[d]isoxazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
cis-1-(4-benzo[d]isoxazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
cis-1-(4-benzo[d]isoxazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- 50 trans-1-(4-benzo[d]isoxazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-1-(4-benzo[d]isoxazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(6-fluor-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclo-hexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-1-[4-(6-fluor-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclo-hexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- 55 trans-8-cloro-1-[4-(6-fluor-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclo-hexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]-azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclo-hexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclo-hexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- 60 trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclo-hexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]-azuleno,
trans-8-cloro-1-(4-isoxazolo[4,5-b]piridin-3-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-1-(4-isoxazolo[4,5-b]piridin-3-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- 65 trans-8-cloro-1-(4-isoxazolo[4,5-b]piridin-3-il-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,

- trans-8-cloro-1-(4-isoxazolo[5,4-b]piridin-3-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-1-(4-isoxazolo[5,4-b]piridin-3-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-(4-isoxazolo[5,4-b]piridin-3-il-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
5 trans-1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-5-ciclobutil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
10 trans-{2-[1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-il]-etil}-metil-amina,
trans-1-[1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-il]-etanona,
trans-1-[1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-il]-2-dimetilamino-
etanona,
trans-1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-5-metanosulfonil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]-
15 azuleno,
trans-8-cloro-1-(4-isotiazolo[4,5-b]piridin-3-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-1-(4-isotiazolo[4,5-b]piridin-3-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-(4-isotiazolo[4,5-b]piridin-3-il-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
20 trans-8-cloro-1-(4-isotiazolo[5,4-c]piridin-3-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-1-(4-isotiazolo[5,4-c]piridin-3-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y
trans-8-cloro-1-(4-isotiazolo[5,4-c]piridin-3-il-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
25
- Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, elegido entre el grupo formado por:
- trans-1-(4-benzo[d]isoxazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno · HCl,
30 trans-1-(4-benzo[d]isoxazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(6-fluor-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclo-hexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno · HCl,
trans-8-cloro-1-[4-(6-fluor-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclo-hexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]-
azuleno,
35 trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclo-hexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno · HCl,
trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclo-hexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]-
azuleno,
trans-8-cloro-1-(4-isoxazolo[4,5-b]piridin-3-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno · HCl,
trans-8-cloro-1-(4-isoxazolo[4,5-b]piridin-3-il-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-(4-isoxazolo[5,4-b]piridin-3-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno · HCl,
40 trans-8-cloro-1-(4-isoxazolo[5,4-b]piridin-3-il-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno · HCl,
trans-1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-5-ciclobutil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-{2-[1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-il]-etil}-metil-amina,
45 trans-1-[1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-il]-etanona,
trans-1-[1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-il]-2-dimetilamino-
etanona,
trans-1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-5-metanosulfonil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]-
azuleno,
50 trans-8-cloro-1-(4-isotiazolo[4,5-b]piridin-3-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-(4-isotiazolo[4,5-b]piridin-3-il-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-(4-isotiazolo[5,4-c]piridin-3-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y
trans-8-cloro-1-(4-isotiazolo[5,4-c]piridin-3-il-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
55
- Cierta forma de ejecución de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, elegido entre el grupo formado por:
- trans-1-(4-benzo[d]isoxazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
60 trans-8-cloro-1-[4-(6-fluor-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclo-hexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]-
azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclo-hexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]-
azuleno,
trans-8-cloro-1-(4-isoxazolo[4,5-b]piridin-3-il-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
65 trans-8-cloro-1-(4-isoxazolo[5,4-b]piridin-3-il-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,

trans-1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-5-ciclobutil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-2-[1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-il]-etil-metil-amina,
trans-1-[1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-il]-2-dimetilamino-
etanona,

trans-8-cloro-1-(4-isotiazolo[4,5-b]piridin-3-il-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y
trans-8-cloro-1-(4-isotiazolo[5,4-c]piridin-3-il-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

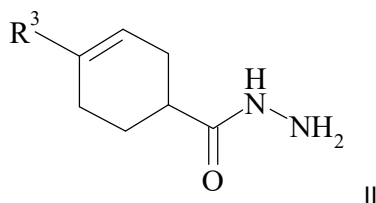
Cierta forma de ejecución de la invención es un compuesto descrito en una cualquiera de las formas de ejecución
para el uso como sustancia terapéuticamente activa.

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.

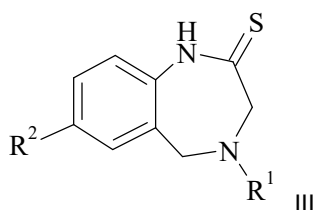
Cierta forma de ejecución de la invención es una composición farmacéutica que contiene un compuesto descrito en
una cualquiera de las formas de ejecución.

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.

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:

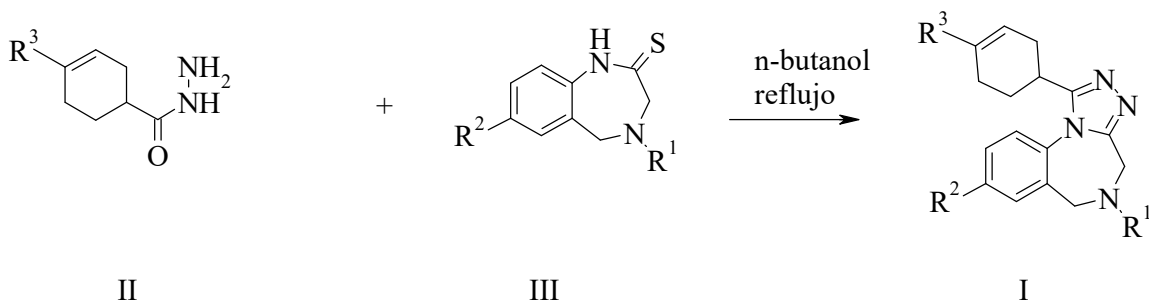


con un compuesto de la fórmula III



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

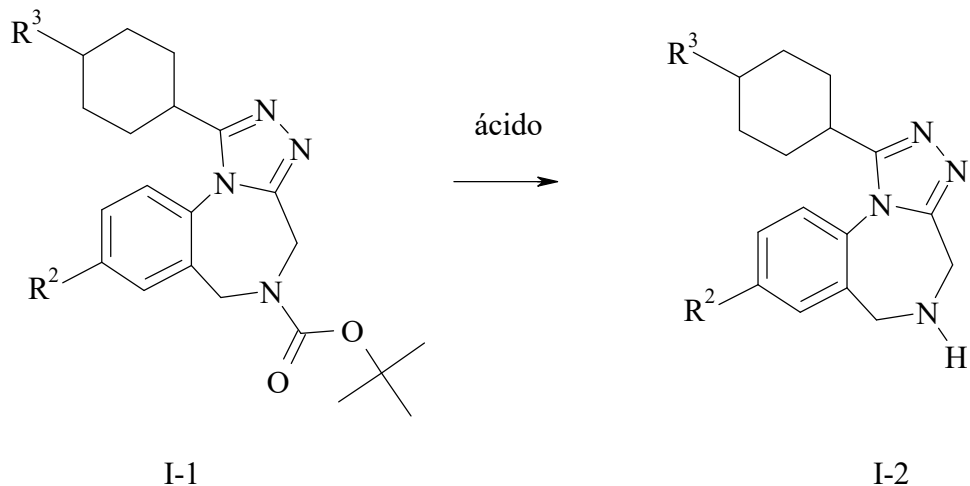
Los procesos se describen con más detalle en los siguientes esquemas y procedimientos generales de A a F.



Esquema 1: esquema general A

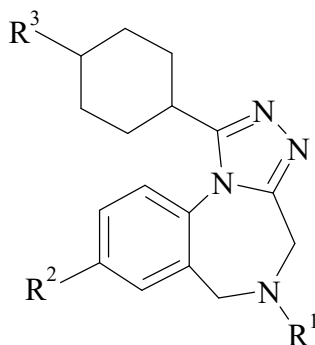
Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse por condensación térmica de una hidrazida de la fórmula II y una tiolactama de la fórmula III. La síntesis de los compuestos de la fórmula II se representa en los siguientes esquemas generales D y F. Los compuestos de la fórmula III pueden obtenerse con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

5



- 1) R'R''C(=O), disolvente
- 2) agente reductor

o
R¹-LG, base, disolvente
o
R''C(=O)OH, reactivo de condensación, disolvente

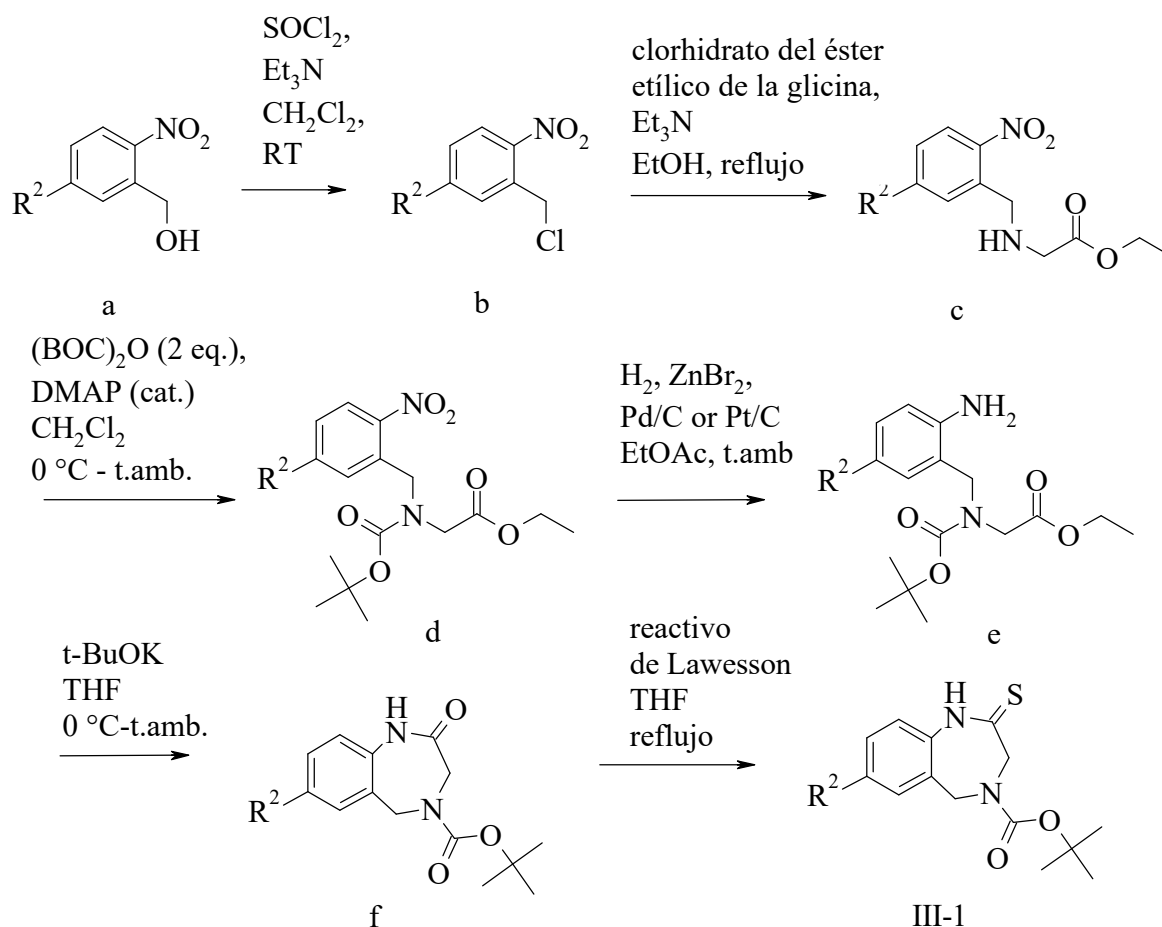


R' = H, alquilo Ca
opcionalmente sustituido
R'' = alquilo Cb
opcionalmente sustituido o
R' y R'' juntos forman un
cicloalquilo opcionalmente
sustituido,
y a + b son ≤ 5 .

I

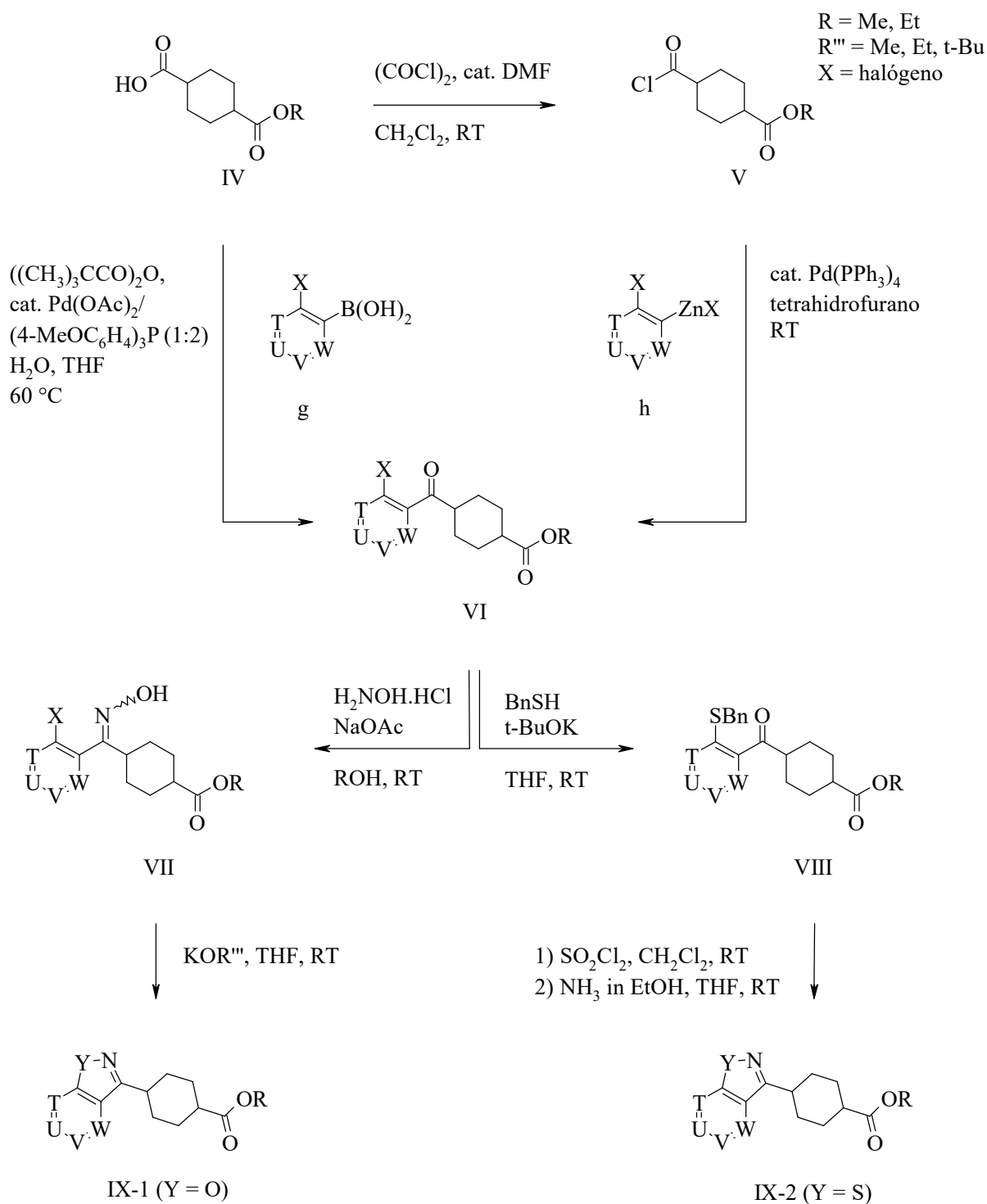
Esquema 2: esquema general B

- 10 Los compuestos de la fórmula I, en la 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 halógeno o sulfonilo), que es un producto comercial o un compuesto que puede obtenerse fácilmente con arreglo a 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, por ejemplo el borhidruro sódico, cianoborhidruro sódico o triacetoxiborhidruro sódico. Como alternativa, los compuestos de la fórmula I, en la que R¹ es un grupo acilo, pueden obtenerse por condensación de una amina de la fórmula I-2 con un ácido carboxílico. Para realizar esta condensación amídica pueden aplicarse los métodos y utilizarse los reactivos ya conocidos de la técnica. Los compuestos de la fórmula I-2 pueden obtenerse por eliminación del sustituyente R¹ de un compuesto de la fórmula I aplicando métodos ya conocidos de la técnica. Los compuestos de la fórmula I-2 se obtienen de modo conveniente en forma de sal o de base libre después de un proceso de separación acuosa 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 los procedimientos generales IX y X.
- 15
- 20
- 25



Esquema 3: esquema general C

- La tiolactama de la fórmula III-1 (compuestos de la fórmula III, en la que R^1 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-butoxido potásico, en tetrahydrofurano. 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.

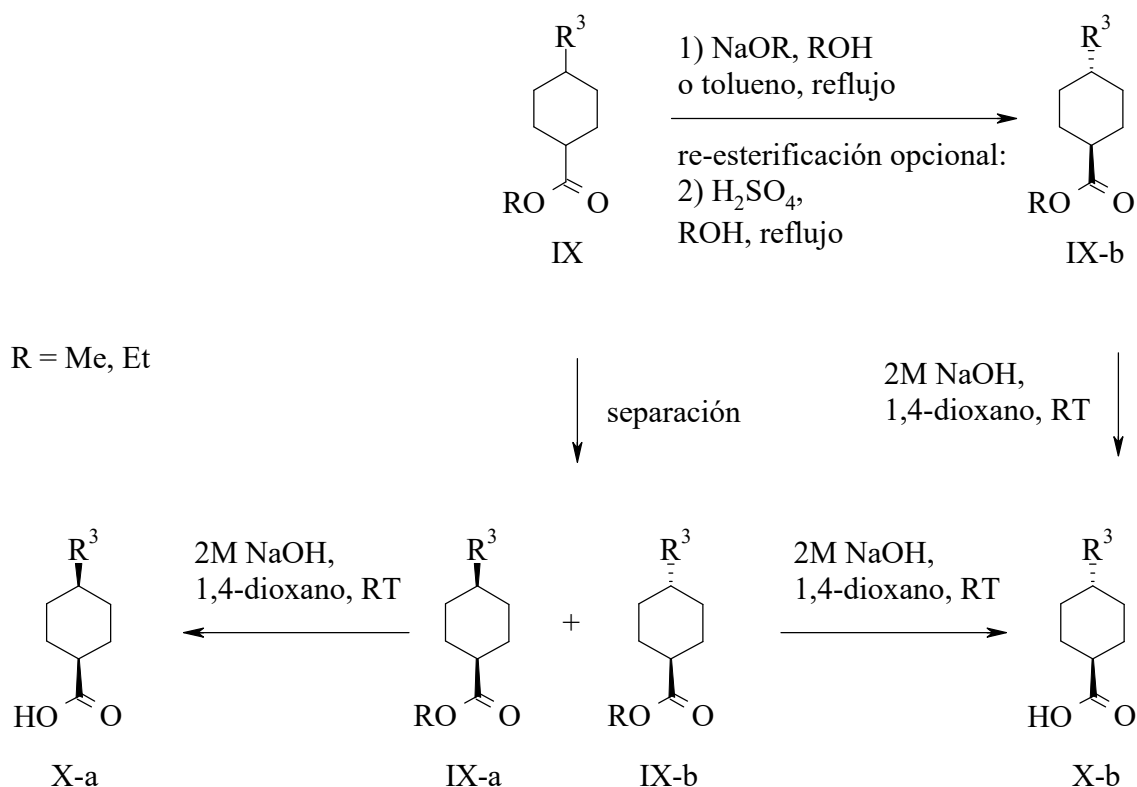


T, U, V, W = C-Ra o N, siendo Ra = H, OH, halógeno, ciano, alquilo C1-6, alcoxi C1-6, halógeno-alquilo C1-6, halógeno-alcoxi C1-6 o hidroxi-alquilo C1-6

Esquema 4: esquema general D

- 5 Los compuestos intermedios ésteres de ácidos 4-aróil-ciclohexanocarboxílicos de la fórmula VI pueden obtenerse por condensación a 60°C de un monoéster de un ácido ciclohexano-1,4-dicarboxílico de la fórmula IV con un ácido aril- o heteroaril-borónico de la fórmula g, en presencia de un anhídrido de ácido carboxílico, por ejemplo el anhídrido trimetilacético, y un catalizador apropiado de paladio, por ejemplo una mezcla de acetato de paladio(II) y un ligando fosfina, p.ej. tris(4-metoxifenil)fosfina, en tetrahidrofurano que contenga una pequeña cantidad de agua. Como
- 10 alternativa, los compuestos intermedios ésteres de ácidos 4-aróil-ciclohexano-carboxílicos de la fórmula VI pueden

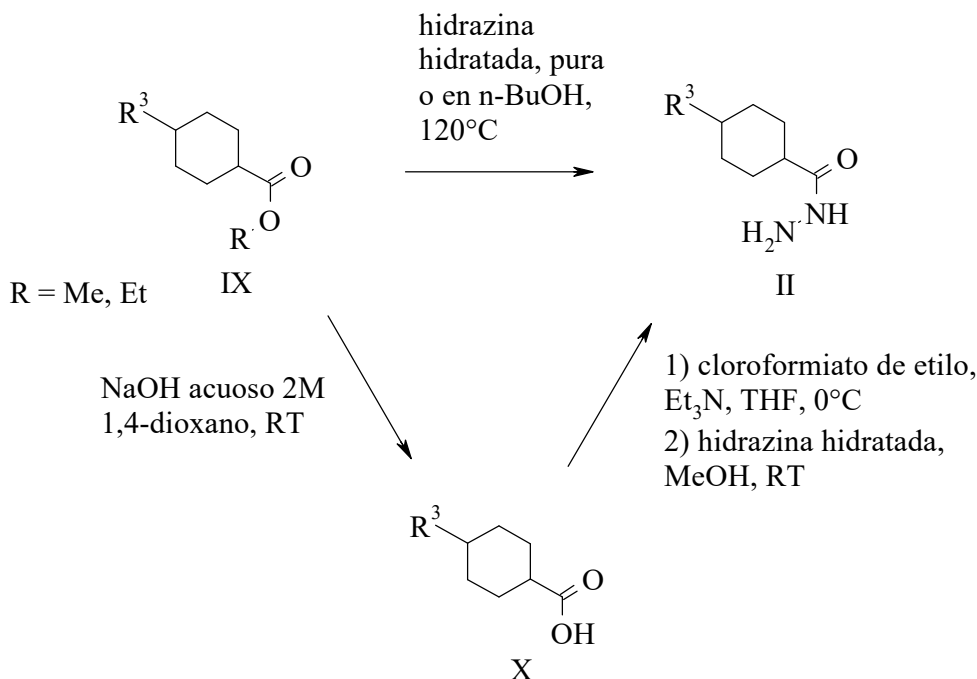
sintetizarse por condensación de un éster de ácido 4-clorocarbonil-ciclohexano-carboxílico de la fórmula V, que puede obtenerse a partir de un monoéster del ácido ciclohexano-1,4-dicarboxílico de la fórmula IV por métodos ya conocidos de la técnica para la síntesis de ácidos carboxílicos en cloruros de ácidos carboxílicos, por ejemplo por tratamiento con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo y una cantidad catalíticamente suficiente de N,N-dimetilformamida, con un haluro de aril- o heteroaril-cinc de la fórmula h, en presencia de un catalizador apropiado de paladio, por ejemplo el tetrakis(trifenil-fosfina)paladio (0), en tetrahidrofurano, a temperatura ambiente. Por tratamiento de un compuesto intermedio éster de ácido 4-arilo-ciclohexanocarboxílico de la fórmula VI con una mezcla de clorhidrato de hidroxilamina y acetato sódico, en un alcohol apropiado, a temperatura ambiente se obtiene un compuesto intermedio oxima de la fórmula VII, que normalmente se obtiene en forma de mezcla trans/cis (E/Z). El compuesto intermedio oxima de la fórmula VII puede ciclarse para generar un compuesto intermedio aril- o heteroaril-isoxazol de la fórmula IX-1 por tratamiento a temperatura ambiente con una base alcóxido potásico en tetrahidrofurano. Como alternativa, por tratamiento a temperatura ambiente de un compuesto intermedio éster de ácido 4-arilo-ciclohexanocarboxílico de la fórmula VI con bencil-mercaptano y tert-butoxido potásico en tetrahidrofurano se obtiene el éter bencílico de la fórmula VIII, que puede ciclarse para generar un compuesto intermedio aril- o heteroaril-isotiazol de la fórmula IX-2 mediante los pasos sucesivos de S-desbencilación a temperatura ambiente con cloruro de sulfurilo en diclorometano y el tratamiento a temperatura ambiente con una solución etanólica de amoníaco en tetrahidrofurano. El siguiente esquema general D se ilustra con mayor detalle con los procedimientos generales de I a V.



Esquema 5: esquema general E

Las mezclas cis/trans de los compuestos intermedios ésteres de ácidos 4-heteroaril-ciclohexano-carboxílicos de la fórmula IX pueden separarse en algunos casos por los métodos habituales, por ejemplo cromatografía en columna de gel de sílice o cromatografía de alta eficacia o cristalización, obteniéndose los compuestos intermedios ésteres de ácido cis-4-heteroaril-ciclohexano-carboxílicos puros de la fórmula IX-a y los compuestos intermedios ésteres de ácido trans-4-heteroaril-ciclohexano-carboxílicos puros de la fórmula IX-b, que pueden saponificarse para generar los compuestos intermedios ácido cis-4-heteroaril-ciclohexano-carboxílico de la fórmula X-a y los compuestos intermedios ácido trans-4-heteroaril-ciclohexano-carboxílico de la fórmula X-b en condiciones estándar, por ejemplo agitando 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 ácido trans-4-heteroaril-ciclohexano-carboxílico de la fórmula X-b pueden obtenerse por epimerización del isómero cis de las mezclas cis/trans de los compuestos intermedios ésteres de ácido 4-heteroaril-ciclohexano-carboxílico de la fórmula IX empleando una base adecuada, p.ej. un alcóxido de metal alcalino, por ejemplo el metilato o el etilato sódico o potásico, en un disolvente apropiado, por ejemplo metanol, etanol o tolueno, a reflujo y posterior saponificación de la mezcla reaccionante en bruto, que puede estar formada por una mezcla de un compuesto intermedio ácido trans-4-heteroaril-ciclohexano-carboxílico de la fórmula X-b y un compuesto intermedio éster de

ácido trans-4-heteroaril-ciclo-hexano-carboxílico de la fórmula IX-b, 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, tetrahydrofurano o éter de dietilo. En caso de que la reacción de epimerización se lleva a cabo empleando como disolvente un alcohol, como alternativa podrá acidificarse la mezcla reaccionante en bruto por adición de ácido sulfúrico concentrado y calentarse a reflujo, obteniéndose un compuesto intermedio éster de ácido trans-4-heteroaril-ciclohexano-carboxílico de la fórmula IX-b.



Esquema 6: esquema general F

Puede convertirse un compuesto intermedio éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico de la fórmula IX en una hidrazida de la fórmula II por calentamiento con hidrazina hidratada. Como alternativa, puede hidrolizarse un éster de la fórmula IX formándose un ácido carboxílico de la fórmula X empleando una mezcla bifásica de una solución acuosa de hidróxido sódico o potásico y un disolvente etéreo del tipo dioxano, tetrahydrofurano o éter de dietilo. Puede obtenerse una hidrazida de la fórmula II activando un compuesto intermedio ácido de la fórmula X, 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 los procedimientos generales VI y VII.

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. $M(\text{OH})_n$, 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 tetrahydrofurano-agua) y eliminar el disolvente por evaporación o liofilización.

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.

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

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.

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.

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-H³ 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 IC₅₀ se ajusta la curva empleando un modelo de regresión no lineal (XLfit) y se calcula el valor Ki con la ecuación de Cheng-Prusoff.

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

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

ej. nº	pKi (hV1a)	ej. nº	pKi (hV1a)	ej. nº	pKi (hV1a)
1	8,05	13	8,57	25	9,52
2	8,32	14	8,66	26	9,52
3	7,95	15	9,15	27	8,37
4	8,12	16	8,44	28	8,96
5	9,05	17	8,28	29	9,10
6	9,10	18	9,05	30	8,26
7	8,32	19	8,12	31	8,59
8	8,82	20	8,82	32	9,05
9	8,92	21	8,80	33	8,96
10	8,49	22	9,52	34	7,59
11	8,68	23	9,22	35	8,37
12	9,10	24	9,40		

Composiciones farmacéuticas

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.

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. 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.

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.

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.

- 5 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 fórmula I por persona, aunque el límite superior podrá rebasarse si fuera necesario.

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

Ejemplo A

Por el método habitual pueden fabricarse tabletas de la siguiente composición.

15

Tabla 4: composición posible de tableta

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

Procedimiento de fabricación

20

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

25

Ejemplo B-1

Se fabrican cápsulas de la composición siguiente.

30

Tabla 5: composición posible de ingredientes de una cápsula

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

Procedimiento de fabricación

35

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 mezclan a fondo. Con una máquina envasadora se envasa la mezcla en cápsulas apropiadas, p.ej. cápsulas de gelatina dura.

40

Ejemplo B-2

- 45 Se fabrican cápsulas de gelatina blanda de la composición siguiente.

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

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 7: posible composición 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

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 rellenas se tratan con arreglo a los procedimientos habituales.

Ejemplo C

- Se fabrican supositorios de la composición siguiente.

Tabla 8: composición posible de supositorio

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

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 siguiente.

Tabla 9: posible composición de solución inyectable

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

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.

Tabla 10: posible composición de bolsitas

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

Procedimiento de fabricación

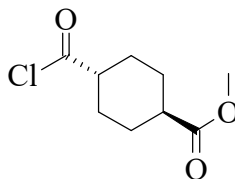
Se mezcla el compuesto de la fórmula I con la lactosa, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica y se granulan con una mezcla de polivinilpirrolidona y agua. Se mezcla el granulado con estearato magnésico y aditivos aromatizadores y se envasa en bolsitas.

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 (V)

trans-4-clorocarbonil-ciclohexanocarboxilato de metilo



A una solución del trans-1,4-ciclohexanodicarboxilato de monometilo (2,0 g, 11 mmoles) en diclorometano (30 ml) se le añade a 0-5°C el cloruro de oxalilo (1,1 ml, 13 mmoles) y una cantidad catalíticamente suficiente de N,N-dimetilformamida. Se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 24 h. Se evapora el disolvente y se tritura el residuo en n-hexano (100 ml). Se separa el precipitado por filtración. Se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (2,2 g, rendimiento cuantitativo) en forma de aceite incoloro, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

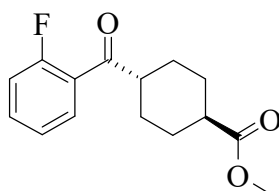
Compuestos intermedios ésteres de ácidos 4-aróil-ciclo-hexanocarboxílicos de la fórmula VI

Procedimiento general (I): condensación de Negishi

A una solución de un bromuro de arilo o heteroarilo (1 eq.) en tetrahydrofurano seco (0,2 M) se le añade a 0-5°C una solución 2M de cloruro de isopropil-magnesio en tetrahydrofurano (1,05 eq.). Se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h. Al compuesto intermedio de Grignard se le añade una solución de cloruro de cinc (2 eq.), que previamente se ha secado por fusión con vacío y después se ha enfriado en atmósfera de argón, en tetrahydrofurano seco (1,0 M). Se agita durante 1 h y después se le añaden el 4-clorocarbonil-ciclohexano-carboxilato de metilo (1 eq.) y el tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (0,05 eq.). Después de 18-24 h se trata la mezcla reaccionante con una solución acuosa saturada de cloruro amónico y se extrae con dos o tres porciones de un disolvente orgánico, por ejemplo éter de metilo y tert-butilo o 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 el compuesto intermedio éster del ácido 4-aróil-ciclohexanocarboxílico de la fórmula VI.

Éster de ácido 4-aróil-ciclohexanocarboxílico 1

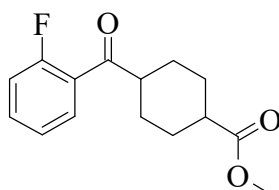
trans-4-(2-fluor-benzoil)-ciclohexanocarboxilato de metilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de líquido incoloro en un rendimiento del 32 % a partir del 1-bromo-2-fluorobenceno con arreglo al procedimiento general (I). EM m/e: 264 (M^+).

Éster de ácido 4-aroil-ciclohexanocarboxílico 2

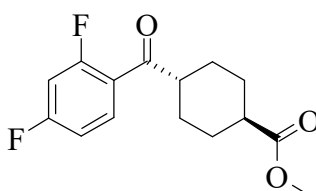
cis/trans-4-(2-fluor-benzoil)-ciclohexanocarboxilato de metilo (2:1)



Se purga con argón una solución del cis/trans-1,4-ciclohexanodicarboxilato de monometilo (2,0 g, 11 mmoles), el ácido 2-fluorfenilborónico (2,0 g, 14 mmoles), la tris(4-metoxifenil)fosfina (0,76 g, 2,1 mmoles) y acetato de paladio (II) (0,24 g, 1,1 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml) y agua (0,48 ml, 27 mmoles). Se le añade el anhídrido trimetilacético (3,3 ml, 16 mmoles) y se agita a 60°C durante 20 h. Se enfría a temperatura ambiente, se separa por filtración a través de Decalite® el material de paladio precipitado. Se evapora el disolvente. Se reparte el residuo entre acetato de etilo (200 ml) y una solución acuosa 1M de carbonato sódico (100 ml). Se separan las fases. Se lava la fase orgánica con una porción de 100 ml de una solución acuosa 2M de carbonato sódico. Se reúnen las fases acuosas, se extraen con una porción de 100 ml 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 empleando como eluyente n-heptano/acetato de etilo se obtiene el compuesto epigrafiado (0,52 g, 18%) en forma de aceite incoloro.

Éster de ácido 4-aroil-ciclohexanocarboxílico 3

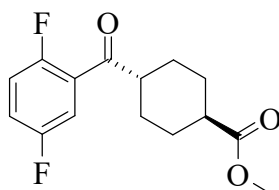
trans-4-(2,4-difluor-benzoil)-ciclohexanocarboxilato de metilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 93 % a partir del 1-bromo-2,4-difluorobenceno con arreglo al procedimiento general (I). EM m/e: 282 (M^+).

Éster de ácido 4-aroil-ciclohexanocarboxílico 4

trans-4-(2,5-difluor-benzoil)-ciclohexanocarboxilato de metilo

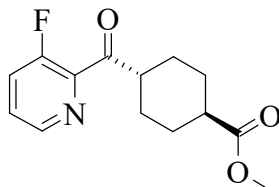


Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro en un rendimiento del 55 % a partir del 1-bromo-2,5-difluorobenceno con arreglo al procedimiento general (I). EM m/e: 282 (M^+).

Éster de ácido 4-aroil-ciclohexanocarboxílico 5

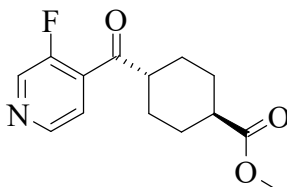
trans-4-(3-fluor-piridina-2-carbonil)-ciclohexano-carboxilato de metilo

5

y
Éster de ácido 4-aroil-ciclohexanocarboxílico 6

10

trans-4-(3-fluor-piridina-4-carbonil)-ciclohexano-carboxilato de metilo



15 A una solución de N,N,N'-tetrametiletenodiamina (1,20 g, 10,3 mmoles) en éter de dietilo (50 ml) se le añade a -78°C una solución 1,6M de N-butil-litio en n-hexano (6,40 ml, 10,3 mmoles). Se agita a -20°C durante 1 h y después se le añade a -78°C la 3-fluorpiridina (1,00 g, 10,3 mmoles). Se agita de -60 a -70°C durante 3 h y después se le añade por goteo a -60°C como máximo una solución de cloruro de cinc (2,81 g, 20,6 mmoles), que se ha secado previamente por fusión con vacío y se ha enfriado en atmósfera de argón, en éter de dietilo (20 ml). Una vez

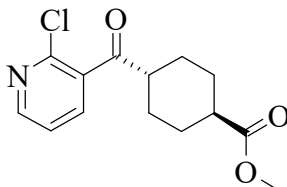
20 finalizada la adición se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se le añaden el tetrakis(trifenil-fosfina)paladio (0) (0,59 g, 0,51 mmoles) y el trans-4-cloro-carbonil-ciclohexanocarboxilato de metilo (2,10 g, 10,3 mmoles) y se agita durante 16 h. Se trata la mezcla reaccionante con una solución acuosa saturada de cloruro amónico y se extrae la mezcla con tres porciones de 100 ml de éter de metilo y tert-butilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una porción de 50 ml de una solución acuosa 2 M de carbonato sódico y una porción de 50 ml de salmuera, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran a sequedad. Por separación

25 mediante cromatografía flash empleando como eluyente n-heptano/acetato de etilo se obtienen el trans-4-(3-fluor-piridina-2-carbonil)-ciclohexanocarboxilato de metilo (0,22 g, 7,9%) en forma de aceite amarillo y el trans-4-(3-fluor-piridina-4-carbonil)-ciclohexanocarboxilato de metilo (0,23 g, 8,4%) en forma de sólido amarillo.

30 trans-4-(3-fluor-piridina-2-carbonil)-ciclohexano-carboxilato de metilo. EM m/e: 266 ($[M+H]^+$).
trans-4-(3-fluor-piridina-4-carbonil)-ciclohexano-carboxilato de metilo. EM m/e: 266 ($[M+H]^+$).

Éster de ácido 4-aroil-ciclohexanocarboxílico 7

35 trans-4-(2-cloro-piridina-3-carbonil)-ciclohexano-carboxilato de metilo



40 A una mezcla de cloruro de litio (0,55 g, 13 mmoles) y virutas de magnesio (0,63 g, 26 mmoles) en tetrahidrofurano seco (34 ml) se le añade a temperatura ambiente una solución 1M de hidruro de diisobutilaluminio en tetrahidrofurano (0,10 ml, 0,10 mmoles). Se agita durante 5 minutos y se le añade a 0-5°C una solución de 3-bromo-2-cloro-piridina (2,00 g, 10,4 mmoles) en tetrahidrofurano seco (1 ml). Se agita durante 1 h y se le añade una solución de cloruro de cinc (1,42 g, 10,4 mmoles), que se ha secado previamente por fusión con vacío y posterior enfriamiento en atmósfera de argón, en tetrahidrofurano seco (10 ml). Se agita la mezcla durante 1 h, se decanta a otro matraz por encañulado en atmósfera de argón. Se le añaden el tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,59 g, 0,51 mmoles) y el trans-4-clorocarbonil-ciclohexano-carboxilato de metilo (2,10 g, 10,3 mmoles) y se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Se reparte la mezcla entre acetato de etilo (150 ml) y una solución acuosa 0,1M de cloruro

45

de hidrógeno (100 ml). Se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con dos porciones de 100 ml 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 empleando como eluyente n-heptano/ éter de metilo y tert-butilo se obtiene el compuesto epigrafiado (1,3 g, 46%) en forma de sólido amarillo. EM m/e: 282 ($[M+H]^+$).

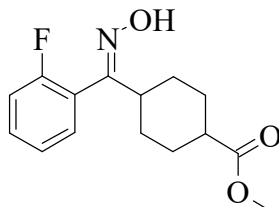
Compuestos intermedios oxima de la fórmula (VII)

Procedimiento general (II): formación de la oxima

Se agita a temperatura ambiente durante 2-24 h una mezcla de un éster de ácido 4-aróil-ciclohexanocarboxílico de la fórmula VI (1 eq.), acetato sódico (2,4 eq.) y clorhidrato de la hidroxilamina (2,4 eq.) en un alcohol, por ejemplo metanol o etanol (0,1 – 0,2 M). Opcionalmente se concentra la mezcla reaccionante a sequedad o se reparte directamente entre un disolvente orgánico, por ejemplo acetato de etilo o éter de metilo y tert-butilo, y una solución acuosa 2M de carbonato sódico. Se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con una o dos porciones de disolvente orgánico. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran a sequedad. Por purificación mediante cromatografía flash se obtiene el compuesto intermedio oxima de la fórmula VII.

Oxima 1

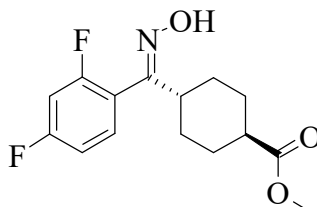
cis/trans-4-[(2-fluor-fenil)-[(E/Z)-hidroxiimino]-metil]-ciclohexanocarboxilato de metilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 98 % a partir del cis/trans-4-(2-fluor-benzoil)-ciclohexanocarboxilato de metilo (2:1) con arreglo al procedimiento general (II). EM m/e: 280 ($[M+H]^+$).

Oxima 2

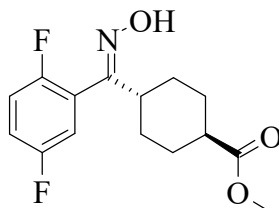
trans-4-[(2,4-difluor-fenil)-[(E/Z)-hidroxiimino]-metil]-ciclohexanocarboxilato de metilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento del 97 % a partir del trans-4-(2,4-difluor-benzoil)-ciclohexanocarboxilato de metilo con arreglo al procedimiento general (II). EM m/e: 298 ($[M+H]^+$).

Oxima 3

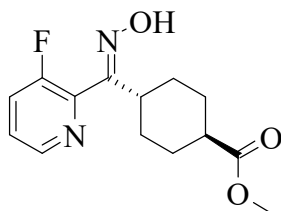
trans-4-[(2,5-difluor-fenil)-[(E/Z)-hidroxiimino]-metil]-ciclohexanocarboxilato de metilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento del 97 % a partir del trans-4-(2,5-difluor-benzoil)-ciclohexanocarboxilato de metilo con arreglo al procedimiento general (II). EM m/e: 298 ($[M+H]^+$).

Oxima 4

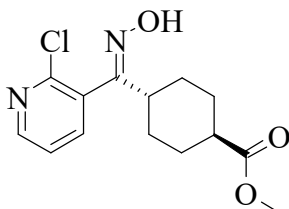
trans-4-[(3-fluor-piridin-2-il)-[(E/Z)-hidroxiimino]-metil]-ciclohexanocarboxilato de metilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento del 97 % a partir del trans-4-(3-fluor-piridina-2-carbonil)-ciclohexanocarboxilato de metilo con arreglo al procedimiento general (II). EM m/e: 281 ([M+H]⁺).

Oxima 5

trans-4-[(2-cloro-piridin-3-il)-[(E/Z)-hidroxiimino]-metil]-ciclohexanocarboxilato de metilo



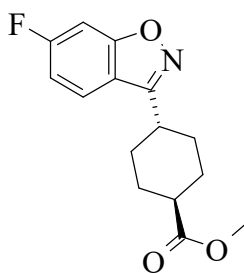
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido anaranjado en un rendimiento del 92 % a partir del trans-4-(2-cloro-piridina-3-carbonil)-ciclohexanocarboxilato de metilo con arreglo al procedimiento general (II). EM m/e: 297 ([M+H]⁺).

Compuestos intermedios ésteres de ácidos 4-aril-isoxazol-ciclohexanocarboxílico de la fórmula (IX-1)Procedimiento general (III): formación del arilisoxazol

A una solución de un compuesto intermedio oxima de la fórmula VII (1 eq.) en tetrahidrofurano (0,1-0,2 M) se le añade a 0°C el tert-butoxido potásico (1,3 eq.). Se retira el baño de enfriamiento a los 15 minutos de finalizada la adición y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2-24 h. Se reparte la mezcla reaccionante entre un disolvente orgánico, por ejemplo acetato de etilo o éter de metilo y tert-butilo, y agua. Se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con una o dos porciones de disolvente orgánico. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran a sequedad. Por purificación mediante cromatografía flash se obtiene el compuesto intermedio éster de ácido 4-arilisoxazol-ciclohexanocarboxílico de la fórmula (IX-1).

Éster de ácido 4-arilisoxazol-ciclohexanocarboxílico 1

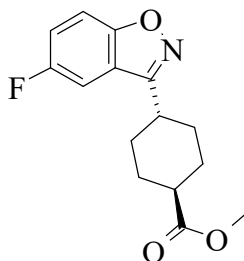
trans-4-(6-fluor-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclohexano-carboxilato de metilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-4-[(2,4-difluor-fenil)-[(E/Z)-hidroxiimino]-metil]-ciclohexanocarboxilato de metilo con arreglo al procedimiento general (III). EM m/e: 278 ([M+H]⁺).

Éster de ácido 4-arilisoaxazol-ciclohexanocarboxílico 2

trans-4-(5-fluor-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclohexano-carboxilato de metilo



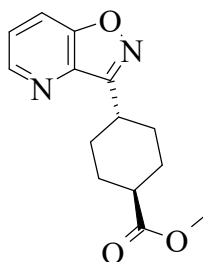
5

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 52 % a partir del trans-4-((2,5-difluor-fenil)-[(E/Z)-hidroxiimino]-metil)-ciclohexano-carboxilato de metilo con arreglo al procedimiento general (III). EM m/e: 278 ([M+H]⁺).

10

Éster de ácido 4-arilisoaxazol-ciclohexanocarboxílico 3

trans-4-isoxazolo[4,5-b]piridin-3-il-ciclohexano-carboxilato de metilo



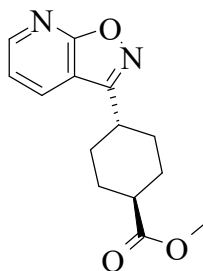
15

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate en un rendimiento del 71 % a partir del trans-4-((3-fluor-piridin-2-il)-[(E/Z)-hidroxiimino]-metil)-ciclohexano-carboxilato de metilo con arreglo al procedimiento general (III). EM m/e: 261 ([M+H]⁺).

20

Éster de ácido 4-arilisoaxazol-ciclohexanocarboxílico 4

trans-4-isoxazolo[5,4-b]piridin-3-il-ciclohexano-carboxilato de metilo



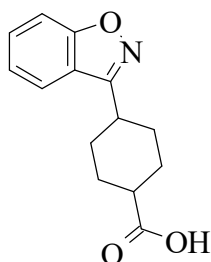
25

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 46 % a partir del trans-4-((2-cloro-piridin-3-il)-[(E/Z)-hidroxiimino]-metil)-ciclohexano-carboxilato de metilo con arreglo al procedimiento general (III). EM m/e: 261 ([M+H]⁺).

30

Compuesto intermedio ácido 4-arilisoaxazol-ciclohexano-carboxílico de la fórmula (X-1)

ácido cis/trans-4-benzo[d]isoxazol-3-il-ciclohexano-carboxílico



A una solución de cis/trans-4-((2-fluor-fenil)-[(E/Z)-hidroxiimino]-metil)-ciclohexanocarboxilato de metilo (0,52 g, 1,9 mmoles) en tetrahidrofurano seco (19 ml) se le añade a temperatura ambiente el metóxido sódico (0,13g, 2,4 mmoles). Se agita durante 16 h, se le añade más cantidad de metóxido sódico (0,13 g, 2,4 mmoles) y se agita a 60°C durante 1 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se reparte entre éter de metilo y tert-butilo (100 ml) y una solución acuosa 1M de cloruro de hidrógeno. Se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con una porción de 100 ml de éter de metilo y tert-butilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran a sequedad. Se disuelve el residuo en una mezcla de 1,4-dioxano (10 ml) y una solución acuosa 2M de hidróxido sódico (9,3 ml, 18,6 mmoles) y se agita durante 16 h. Se reparte la mezcla entre éter de metilo y tert-butilo (100 ml) y una solución acuosa 1M de hidróxido sódico (50 ml). Se separan las fases. Se extrae la fase orgánica con dos porciones de 50 ml de una solución acuosa 1M de hidróxido sódico. Se reúnen las fases acuosas básicas, se vierten sobre hielo (100 g), se acidifican a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado y se extraen con tres porciones de 100 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases de acetato de etilo, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran a sequedad. Por purificación mediante cromatografía flash empleando como eluyente n-heptano/acetato de etilo se obtiene el compuesto epigrafiado (0,36 g, 79%) en forma de sólido blanco mate. EM m/e: 244 ([M-H]⁻).

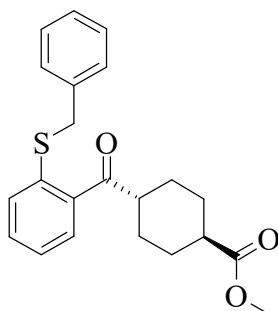
Compuestos intermedios tioéter de la fórmula (VIII)

Procedimiento general (IV): formación del tioéter

En atmósfera de gas inerte se agita a temperatura ambiente durante 5 min una mezcla de tert-butoxido potásico (1 eq.) y bencil-mercaptano (1,1 eq.) en tetrahidrofurano seco (0,3 M). Se le añade una solución de compuesto intermedio éster de ácido 4-aroil-ciclohexanocarboxílico de la fórmula (VI) (1 eq.) en tetrahidrofurano (0,3 M) y se agita la mezcla reaccionante durante 16-24 h. Se reparte la mezcla reaccionante entre un disolvente orgánico, por ejemplo acetato de etilo o éter de metilo y tert-butilo, y agua. Se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con una o dos porciones de disolvente orgánico. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran a sequedad. Por purificación mediante cromatografía flash se obtiene a compuesto intermedio tioéter de la fórmula (VIII).

Tioéter 1

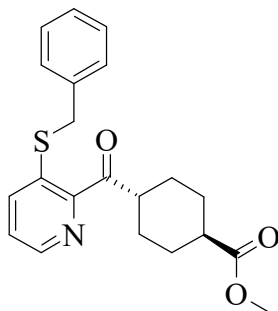
trans-4-(2-bencilsulfanylbenzoyl)-ciclohexano-carboxilato de metilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo en un rendimiento del 92 % a partir del trans-4-(2-fluor-benzoyl)-ciclohexanocarboxilato de metilo con arreglo al procedimiento general (IV). EM m/e: 369 ([M+H]⁺).

Tioéter 2

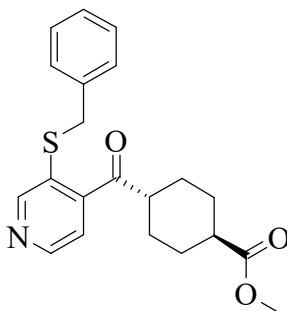
trans-4-(3-bencilsulfanylpyridin-2-yl)-ciclohexanocarboxilato de metilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo en un rendimiento del 87 % a partir del trans-4-(3-fluor-piridina-2-carbonil)-ciclohexanocarboxilato de metilo con arreglo al procedimiento general (IV). EM m/e: 370 ($[M+H]^+$).

Tioéter 3

trans-4-(3-benzilsulfanil-piridina-4-carbonil)-ciclo-hexanocarboxilato de metilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo en un rendimiento del 90 % a partir del trans-4-(3-fluor-piridina-4-carbonil)-ciclohexanocarboxilato de metilo con arreglo al procedimiento general (IV). EM m/e: 370 ($[M+H]^+$).

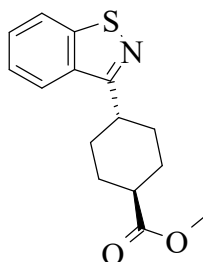
Compuestos intermedios éster de ácido 4-arilisotiazol-ciclohexanocarboxílico de la fórmula (IX-2)

Procedimiento general (V): formación del arilisotiazol

A una solución de un compuesto intermedio tioéter de la fórmula (VIII) (1 eq.) en diclorometano (0,1 M) se le añade a 0°C el cloruro de sulfurilo (1,05 eq.). Se agita la mezcla reaccionante durante 1 h. Se evapora el disolvente, se disuelve de nuevo el residuo en tetrahidrofurano (0,1 M), se le añade a temperatura ambiente una solución etanólica 2M de amoníaco (10 eq.) y se agita durante 2-3 h. Se reparte la mezcla reaccionante entre un disolvente orgánico, por ejemplo acetato de etilo o éter de metilo y tert-butilo, y una solución saturada de bicarbonato sódico. Se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con una o dos porciones de disolvente orgánico. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran a sequedad. Por purificación mediante cromatografía flash se obtiene el compuesto intermedio éster de ácido 4-arilisotiazol-ciclohexanocarboxílico de la fórmula (IX-2).

Éster de ácido 4-arilisotiazol-ciclohexanocarboxílico 1

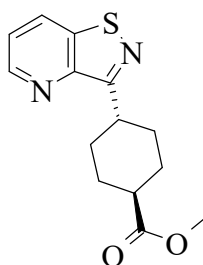
trans-4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexanocarboxilato de metilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 72 % a partir del trans-4-(2-bencilsulfanil-benzoil)-ciclohexanocarboxilato de metilo con arreglo al procedimiento general (V). EM m/e: 276 ([M+H]⁺).

Éster de ácido 4-arilisotiazol-ciclohexanocarboxílico 2

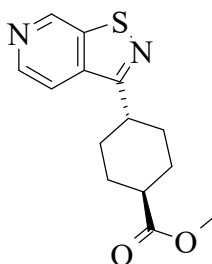
trans-4-isotiazolo[4,5-b]piridin-3-il-ciclohexano-carboxilato de metilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo en un rendimiento del 90 % a partir del trans-4-(3-bencilsulfanil-piridina-2-carbonil)-ciclohexano-carboxilato de metilo con arreglo al procedimiento general (V). EM m/e: 277 ([M+H]⁺).

Éster de ácido 4-arilisotiazol-ciclohexanocarboxílico 3

trans-4-isotiazolo[5,4-c]piridin-3-il-ciclohexano-carboxilato de metilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro en un rendimiento del 51 % a partir del trans-4-(3-bencilsulfanil-piridina-4-carbonil)-ciclohexanocarboxilato de metilo con arreglo al procedimiento general (V). EM m/e: 277 ([M+H]⁺).

Compuestos intermedios hidrazida de la fórmula (II)

Procedimiento general (VI): formación de la hidrazida a partir de un ácido

A una solución de un compuesto intermedio ácido 4-heteroaril-ciclohexanocarboxílico de la fórmula (X) (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 añade al líquido filtrado una solución fría de 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 normalmente para el paso siguiente sin más purificación.

Procedimiento general (VII): formación de hidrazida a partir de un éster

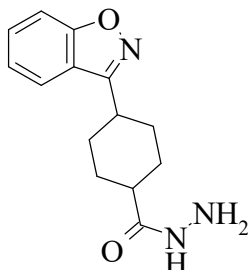
Se calienta a reflujo durante 16-72 h una mezcla de un compuesto intermedio éster de ácido 4-heteroaril-ciclohexano-carboxílico de la fórmula (IX) (1 eq.) e hidrazina hidratada (2-6 eq.) en n-butanol (0,2-1 M). Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se reparte entre un disolvente orgánico, por ejemplo acetato de etilo o diclorometano, y agua. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con dos porciones de disolvente orgánico. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío, obteniéndose un

compuesto intermedio hidrazida de la fórmula (II), que se emplea normalmente para el paso siguiente sin más purificación.

Hidrazida 1

5

hidrazida del ácido cis/trans-4-benzo[d]isoxazol-3-il-ciclohexanocarboxílico

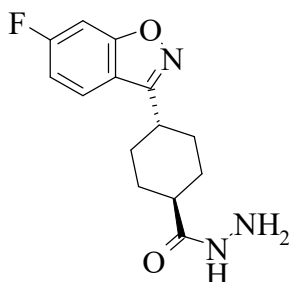


- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento cuantitativo a partir del ácido cis/trans-4-benzo[d]isoxazol-3-il-ciclohexanocarboxílico con arreglo al procedimiento general (VI). EM m/e: 260 ($[M+H]^+$).

Hidrazida 2

15

hidrazida del ácido trans-4-(6-fluor-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico

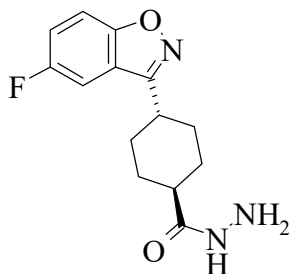


- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 39 % después de la cromatografía flash empleando como eluyente n-heptano/isopropanol a partir del trans-4-(6-fluor-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclohexano-carboxilato de metilo con arreglo al procedimiento general (VII). EM m/e: 278 ($[M+H]^+$).

Hidrazida 3

25

hidrazida del ácido trans-4-(5-fluor-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico

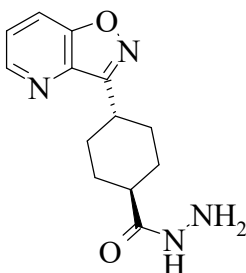


- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-4-(5-fluor-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclohexanocarboxilato de metilo con arreglo al procedimiento general (VII). EM m/e: 278 ($[M+H]^+$).

Hidrazida 4

35

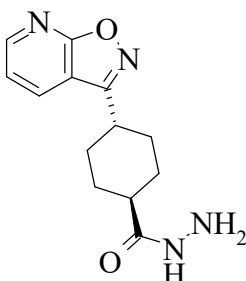
hidrazida del ácido trans-4-isoxazolo[4,5-b]piridin-3-il-ciclohexanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-4-isoxazolo[4,5-b]piridin-3-il-ciclohexanocarboxilato de metilo con arreglo al procedimiento general (VII). EM m/e: 261 ($[M+H]^+$).

Hidrazida 5

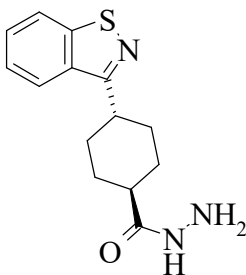
hidrazida del ácido trans-4-isoxazolo[5,4-b]piridin-3-il-ciclohexanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-4-isoxazolo[5,4-b]piridin-3-il-ciclohexanocarboxilato de metilo con arreglo al procedimiento general (VII). EM m/e: 261 ($[M+H]^+$).

Hidrazida 6

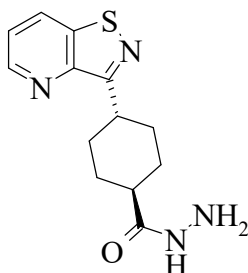
hidrazida del ácido trans-4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 62 % a partir del trans-4-benzo-[d]isotiazol-3-il-ciclohexanocarboxilato de metilo con arreglo al procedimiento general (VII). EM m/e: 275 (M^+).

Hidrazida 7

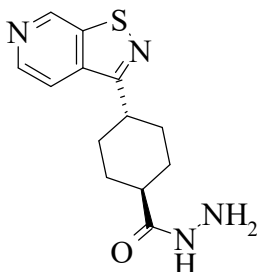
hidrazida del ácido trans-4-isotiazolo[4,5-b]piridin-3-il-ciclohexanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 67 % a partir del trans-4-isotiazolo[4,5-b]piridin-3-il-ciclohexanocarboxilato de metilo con arreglo al procedimiento general (VII). EM m/e: 277 ($[M+H]^+$).

Hidrazida 8

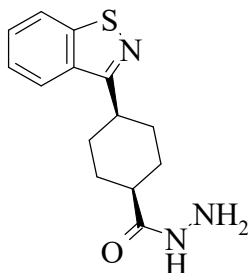
hidrazida del ácido trans-4-isotiazolo[5,4-c]piridin-3-il-ciclohexanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 63 % a partir del trans-4-isotiazolo[5,4-c]piridin-3-il-ciclohexanocarboxilato de metilo con arreglo al procedimiento general (VII). EM m/e: 277 ($[M+H]^+$).

Hidrazida 9

hidrazida del ácido cis-4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco con arreglo al procedimiento general (VI) a partir de una mezcla cis/trans del ácido 4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexanocarboxílico en un rendimiento del 10 % después de separar la porción del isómero trans, que se precipita después de la trituración en éter de metilo y tert-butilo, por filtración y separación cromatográfica. EM m/e: 276 ($[M+H]^+$).

Compuestos intermedios tiolactama de la fórmula III

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

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

A una solución del alcohol 5-cloro-2-nitrobencílico (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 en el paso siguiente sin purificación. EM m/e: 205 (M^+).

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

Se calienta a reflujo durante 8 h una mezcla del 4-cloro-2-clorometil-1-nitro-benceno (85 g, 0,41 moles), clorhidrato del éster etílico de la glicina (70 g, 0,50 moles) y 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 amorfo de color marrón, que se emplea en 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 más. 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 ligeramente amarillo. EM m/e: 373 ($M+H^+$).

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

A una solución del [tert-butoxicarbonil-(5-cloro-2-nitro-bencil)-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). Después de 15 minutos se purga la mezcla reaccionante con argón. Una vez finalizada la adición del catalizador de paladio (al 10% sobre carbón activo, 7,9 g, 0,0074 moles) se hidrogena la mezcla a presión atmosférica 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-butoxido 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 después se le añaden agua (400 ml), una solución acuosa saturada de cloruro amónico (280 ml) y acetato de etilo (800 ml). Pasados 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 reúne el residuo con el precipitado, que se ha recogido previamente por filtración, y se cristalizan 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 el 1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro de 2,4-bis-(4-metoxi-fenilo) (31,5 g, 0,0763 moles) en tetrahidrofurano (1100 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 un rendimiento comparable con arreglo a los procedimientos descritos antes 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-nitrobencilico en lugar del alcohol 5-cloro-2-nitrobencilico en el paso a). EM m/e: 297 ($M-H^+$).

Procedimiento general (VIII): condensación de hidrazida y tiolactama para obtener el 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 R^1 es tert-butoxicarbonilo), entonces el grupo N-tert-butoxicarbonilo del producto triazol resultante de la fórmula I-1 puede eliminarse térmicamente de modo parcial o total y obtenerse una amina secundaria de la fórmula I-2 además de o como producto único.

Procedimiento general (IX-a): 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). Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y 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 de 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-b): eliminación del grupo N-tert-butoxicarbonilo (N-BOC)

Se agita a temperatura ambiente durante 6-24 h una solución de un derivado N-BOC de la fórmula general I-1 (1 eq.) y ácido trifluoroacético (10-20 eq.) en diclorometano. Se reparte la mezcla reaccionante entre una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y un disolvente orgánico, por ejemplo acetato de etilo o diclorometano. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con dos porciones de 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 (X): 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. cuando 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 compuesto N-alkilo de la fórmula I.

Procedimiento general (XI): N-metilación reductora

Se agita durante 0,5-2 h una mezcla de un compuesto de la fórmula I-2 en forma de base libre (1 eq., 0,1-0,2 M), acetato sódico (1,1 eq.), ácido acético (1,1 eq.) y una solución acuosa de formaldehído (al 36%, 1,4 eq.) en diclorometano. Se enfría a 0°C y se le añade el triacetoxiborhidruro sódico (1,6 eq.). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2-16 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 compuesto N-metilo de la fórmula I-3.

Ejemplo 1

cis-1-(4-benzo[d]isoxazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo (cis/trans = 92:8) y

Ejemplo 2

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

Se obtienen el cis/trans-1-(4-benzo[d]isoxazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo (92:8) y el trans-1-(4-benzo[d]isoxazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (VIII) después de realizar la separación cromatográfica.

Hidrazida: hidrazida del ácido cis/trans-4-benzo[d]isoxazol-3-il-ciclohexanocarboxílico

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

Se obtiene el cis-1-(4-benzo[d]isoxazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo (92:8) en forma de sólido blanco en un rendimiento del 35 %. EM m/e: 520 ([M+H]⁺).

Se obtiene el trans-1-(4-benzo[d]isoxazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido blanco en un rendimiento del 35 %. EM m/e: 520 ([M+H]⁺).

Ejemplo 3

clorhidrato del cis-1-(4-benzo[d]isoxazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]-azuleno (cis/trans = 92:8)

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento cuantitativo a partir del cis-1-(4-benzo[d]isoxazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo (cis/trans = 92:8) con arreglo al procedimiento general (IX-a). EM m/e: 420 ([M+H]⁺).

Ejemplo 4

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

- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 55 % a partir del clorhidrato del cis-1-(4-benzo[d]isoxazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno (cis/trans = 92:8) y paraformaldehído con arreglo al procedimiento general (X). EM m/e: 420 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 5

- 10 clorhidrato del trans-1-(4-benzo[d]isoxazol-3-il-ciclo-hexil)-8-cloro-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-1-(4-benzo[d]isoxazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (IX-a). EM m/e: 420 ($[M+H]^+$).

15 Ejemplo 6

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

- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento del 55 % a partir del clorhidrato del trans-1-(4-benzo[d]isoxazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído con arreglo al procedimiento general (X). EM m/e: 434 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 7

- 25 trans-8-cloro-1-[4-(6-fluor-benzo[d]isoxazol-3-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 mate en un rendimiento del 33 % con arreglo al procedimiento general (VIII).

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(6-fluor-benzo-[d]isoxazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico

- 30 Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo-[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo
EM m/e: 538 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 8

- 35 clorhidrato del trans-8-cloro-1-[4-(6-fluor-benzo[d]-isoxazol-3-il)-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-(6-fluor-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclo-hexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (IX-a). EM m/e: 438 ($[M+H]^+$).

40 Ejemplo 9

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

- 45 Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en rendimiento del 62 % a partir del clorhidrato del trans-8-cloro-1-[4-(6-fluor-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclo-hexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído con arreglo al procedimiento general (X). EM m/e: 452 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 10

- 50 trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-benzo[d]isoxazol-3-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 34 % con arreglo al procedimiento general (VIII).

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-(5-fluor-benzo-[d]isoxazol-3-il)-ciclohexanocarboxílico

- 55 Tiolactama: 7-cloro-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo-[e][1,4]diazepina-4-carboxilato de tert-butilo
EM m/e: 538 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 11

- 60 clorhidrato del trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-benzo-[d]isoxazol-3-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 92 % a partir del trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (IX-a). EM m/e: 438 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 12

trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-benzo[d]isoxazol-3-il)-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 75 % a partir del clorhidrato del trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído con arreglo al procedimiento general (X). EM m/e: 452 ([M+H]⁺).

Ejemplo 13

trans-8-cloro-1-(4-isoxazolo[4,5-b]piridin-3-il-ciclo-hexil)-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 mate en un rendimiento del 21 % con arreglo al procedimiento general (VIII).

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-isoxazolo[5,4-b]piridin-3-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: 521 ([M+H]⁺).

Ejemplo 14

clorhidrato del trans-8-cloro-1-(4-isoxazolo[4,5-b]piridin-3-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 94 % a partir del trans-8-cloro-1-(4-isoxazolo[4,5-b]piridin-3-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (IX-a). EM m/e: 421 ([M+H]⁺).

Ejemplo 15

trans-8-cloro-1-(4-isoxazolo[4,5-b]piridin-3-il-ciclo-hexil)-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 75 % a partir del clorhidrato del trans-8-cloro-1-(4-isoxazolo[4,5-b]piridin-3-il-ciclo-hexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído con arreglo al procedimiento general (X). EM m/e: 435 ([M+H]⁺).

Ejemplo 16

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en un rendimiento del 50 % con arreglo al procedimiento general (VIII).

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-isoxazolo[4,5-b]piridin-3-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: 521 ([M+H]⁺).

Ejemplo 17

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-(4-isoxazolo[5,4-b]piridin-3-il-ciclo-hexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (IX-a). EM m/e: 421 ([M+H]⁺).

Ejemplo 18

trans-8-cloro-1-(4-isoxazolo[5,4-b]piridin-3-il-ciclo-hexil)-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 76 % a partir del clorhidrato del trans-8-cloro-1-(4-isoxazolo[5,4-b]piridin-3-il-ciclo-hexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído con arreglo al procedimiento general (X). EM m/e: 435 ([M+H]⁺).

Ejemplo 19

trans-1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-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 mate en un rendimiento del 63 % con arreglo al procedimiento general (VIII).

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-benzo[d]iso-tiazol-3-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: 536 ([M+H]⁺).

Ejemplo 20

clorhidrato del trans-1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-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-1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (IX-a). EM m/e: 436 ([M+H]⁺).

Ejemplo 21

trans-1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-5-metil-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 del 86 % a partir del clorhidrato del trans-1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído con arreglo al procedimiento general (X). EM m/e: 450 ([M+H]⁺).

Ejemplo 22

trans-1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-5-ciclobutil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]-azuleno
Se agita a temperatura ambiente durante 20 h una solución del trans-1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno (35,0 mg, 0,0803 mmoles), ciclobutanona (11,3 mg, 0,161 mmoles) y ácido acético (0,009 ml, 0,2 mmoles) en 1,2-dicloroetano (0,8 ml). Después de la adición del triacetoxiborhidruro sódico (37,4 mg, 0,177 mmoles) se agita la mezcla durante 1 h. Se añade más cantidad de metanol (0,5 ml) y N-etil-diisopropil-amina (0,028 ml, 0,16 mmoles) a la mezcla reaccionante y después se concentra con vacío. Por HPLC-RP preparativa empleando como eluyente agua (0,05% de ácido fórmico) / metanol se obtiene el compuesto epigrafiado (27 mg, 69%) en forma de sólido blanco. EM m/e: 490 ([M+H]⁺).

Ejemplo 23

trans-[2-[1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-il]-etil]-metil-amina
Se calienta a 70°C durante 20 h una mezcla de trans-1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno (35,0 mg, 0,0803 mmoles), carbonato de cesio (105 mg, 0,321 mmoles) y clorhidrato del cloruro de 2-metilaminoetilo (41,8 mg, 0,321 mmoles) en acetonitrilo (0,8 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se reparte entre una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (2 ml) y acetato de etilo (5 ml). Se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con tres porciones de 5 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas y se concentran con vacío. Por HPLC-RP preparativa empleando como eluyente agua (0,05% de ácido fórmico) / metanol se obtiene el compuesto epigrafiado (19 mg, 48%) en forma de sólido blanco mate. EM m/e: 493 ([M+H]⁺).

Ejemplo 24

trans-1-[1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-il]-etanona
A una solución del trans-1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno (35 mg, 0,080 mmoles) y trietilamina (0,022 ml, 0,16 mmoles) en diclorometano (0,8 ml) se le añade a temperatura ambiente el cloruro de acetilo (0,011 ml, 0,16 mmoles). Se agita durante 20 h y se reparte entre agua (20 ml) y acetato de etilo (25 ml). Se separan las fases. Se lava la fase orgánica con dos porciones de 25 ml de agua. Se concentra la fase orgánica con vacío. Por HPLC-RP preparativa empleando como eluyente agua (0,05% de ácido fórmico) / metanol se obtiene el compuesto epigrafiado (26 mg, 68%) en forma de sólido blanco. EM m/e: 478 ([M+H]⁺).

Ejemplo 25

trans-1-[1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-il]-2-dimetilamino-etanona
Se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos una solución de N,N-dimetilglicina (9,9 mg, 0,096 mmoles) y HATU (37 mg, 0,096 mmoles) en N,N-dimetilformamida (0,8 ml). Se le añaden sucesivamente el trans-1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno (35 mg, 0,080 mmoles) y N-etildiisopropilamina (0,033 ml, 0,19 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante 20 h. Por HPLC-RP preparativa empleando como eluyente agua (0,05% de ácido fórmico) / metanol se obtiene la sal formiato del compuesto epigrafiado, que se libera en forma de base libre por filtración a través de gel de sílice modificada con aminopropilo empleando como eluyente el metanol (20 ml). Se concentra el líquido filtrado a sequedad. Se disuelve de nuevo el residuo en acetato de etilo, se filtra y se concentra a sequedad, obteniéndose el compuesto epigrafiado (21 mg, 50%) en forma de sólido blanco mate. EM m/e: 521 ([M+H]⁺).

Ejemplo 26

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

A una solución del trans-1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno (35 mg, 0,080 mmoles) y trietilamina (0,022 ml, 0,16 mmoles) en diclorometano (0,8 ml) se le añade a temperatura ambiente el cloruro de metanosulfonilo (0,013 ml, 0,16 mmoles). Se agita durante 20 h y después se trata con metanol (0,5 ml). Se concentra la mezcla con vacío. Por HPLC-RP preparativa empleando como eluyente agua (0,05% de ácido fórmico) / metanol se obtiene el compuesto epigrafiado (34 mg, 82%) en forma de sólido blanco. EM m/e: 514 ([M+H]⁺).

Ejemplo 27

trans-8-cloro-1-(4-isotiazolo[4,5-b]piridin-3-il-ciclo-hexil)-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 77 % con arreglo al procedimiento general (VIII).

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-isotiazolo[4,5-b]piridin-3-il-ciclohexanocarboxílico

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

EM m/e: 537 ([M+H]⁺).

Ejemplo 28

trans-8-cloro-1-(4-isotiazolo[4,5-b]piridin-3-il-ciclo-hexil)-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 del 98 % a partir del trans-8-cloro-1-(4-isotiazolo[4,5-b]piridin-3-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (IX-a). EM m/e: 437 ([M+H]⁺).

Ejemplo 29

trans-8-cloro-1-(4-isotiazolo[4,5-b]piridin-3-il-ciclo-hexil)-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 66 % a partir del trans-8-cloro-1-(4-isotiazolo[4,5-b]piridin-3-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído con arreglo al procedimiento general (X). EM m/e: 451 ([M+H]⁺).

Ejemplo 30

trans-8-cloro-1-(4-isotiazolo[5,4-c]piridin-3-il-ciclo-hexil)-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 73 % con arreglo al procedimiento general (VIII).

Hidrazida: hidrazida del ácido trans-4-isotiazolo[5,4-c]piridin-3-il-ciclohexanocarboxílico

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

EM m/e: 537 ([M+H]⁺).

Ejemplo 31

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo en un rendimiento cuantitativo a partir del trans-8-cloro-1-(4-isotiazolo[5,4-c]piridin-3-il-ciclo-hexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (IX-a). EM m/e: 437 ([M+H]⁺).

Ejemplo 32

trans-8-cloro-1-(4-isotiazolo[4,5-b]piridin-3-il-ciclo-hexil)-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 33 % a partir del trans-8-cloro-1-(4-isotiazolo[5,4-c]piridin-3-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y paraformaldehído con arreglo al procedimiento general (X). EM m/e: 451 ([M+H]⁺).

Ejemplo 33

cis-1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-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 75 % con arreglo al procedimiento general (VIII).

Hidrazida: hidrazida del ácido cis-4-benzo[d]isotiazol-3-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: 536 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 34

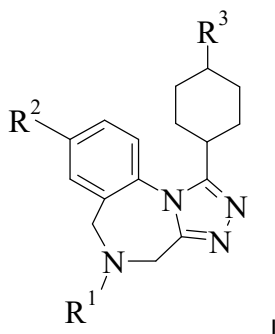
5 cis-1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno
Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco en un rendimiento cuantitativo a partir del cis-1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo con arreglo al procedimiento general (IX-a). EM m/e: 436 ($[M+H]^+$)

Ejemplo 35

10 cis-1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-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 52 % a partir del cis-1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno con arreglo al procedimiento general (XI). EM m/e: 450 ($[M+H]^+$).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



en la que

Rⁱ 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,

iii) -S(O)₂-alquilo C₁₋₆, cuyo 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,

iv) -C(O)-alquilo C₁₋₆, cuyo 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)O-alquilo C₁₋₆, cuyo 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;

vi) cicloalquilo, sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por OH, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆,

vii) S(O)₂-(CH₂)_q-NRⁱRⁱⁱ, en el que

q es el número 0 ó 1,

Rⁱ y Rⁱⁱ con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por H y alquilo C₁₋₆, o Rⁱ y Rⁱⁱ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 3 a 7 eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos individualmente entre N, O y S, y dicho heterociclilo está sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por oxo, halógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆,

viii) -(CH₂)_r-NRⁱⁱⁱR^{iv}, en el que

r es el número 1, 2 ó 3,

Rⁱⁱⁱ y R^{iv} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por H y alquilo C₁₋₆, o Rⁱⁱⁱ y R^{iv} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 3 a 7 eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos individualmente entre N, O y S, y dicho heterociclilo está sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por oxo, halógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, y

ix) -C(O)(CH₂)_s-NR^vR^{vi}, en el que

s es el número 1, 2 ó 3,

R^v y R^{vi} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por H y alquilo C₁₋₆, o R^v y R^{vi} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 3 a 7 eslabones que contiene uno o dos heteroátomos elegidos individualmente entre N, O y S, y dicho heterociclilo está sin sustituir o sustituido de 1 a 5 veces por sustituyentes elegidos individualmente entre el grupo formado por oxo, halógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆;

R² es halógeno;

R³ es heterobiarilo, sin sustituir o sustituido by 1-5 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 hidroxialquilo C₁₋₆; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que Rⁱ se elige entre el grupo formado por:

i) H,

ii) -alquilo C₁₋₆,

iii) -S(O)₂-alquilo C₁₋₆,

iv) -C(O)O-alquilo C₁₋₆,

v) cicloalquilo,

vi) -(CH₂)_r-NRⁱⁱⁱR^{iv}, en el que

r es el número 1, 2 ó 3,

Rⁱⁱⁱ y R^{iv} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por H y alquilo C₁₋₆, y

vii) -C(O)(CH₂)_s-NR^vR^{vi}, en el que

s es el número 1, 2 ó 3,

R^v y R^{vi} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por H y alquilo C₁₋₆.

3. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que Rⁱ se elige entre el grupo formado por -alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, -(CH₂)₂-N(alquilo C₁₋₆)₂ y -C(O)-(CH₂)-N(alquilo C₁₋₆)₂.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R¹ se elige entre el grupo formado por metilo, ciclobutilo, metil-2-etilamina y 1-oxo-2-(dimetil-amino)-etilo.
5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R² es cloro.
6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R³ es heterobiarilo, sin sustituir o sustituido por 1-2 halógenos.
7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R³ es benzo[d]isoxazolilo, isoxazolo[4,5-b]piridinilo, isoxazolo[5,4-b]piridinilo, benzo[d]iso-tiazolilo, isotiazolo[4,5-b]piridinilo o 4-isotiazolo[5,4-c]piridinilo, en cada caso sin sustituir o sustituido por 1-2 halógenos.
8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, elegido entre el grupo formado por:
- cis-1-(4-benzo[d]isoxazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-1-(4-benzo[d]isoxazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
cis-1-(4-benzo[d]isoxazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
cis-1-(4-benzo[d]isoxazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-1-(4-benzo[d]isoxazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-1-(4-benzo[d]isoxazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(6-fluor-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclo-hexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-1-[4-(6-fluor-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclo-hexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(6-fluor-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclo-hexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclo-hexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclo-hexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclo-hexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-(4-isoxazolo[4,5-b]piridin-3-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-1-(4-isoxazolo[4,5-b]piridin-3-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-(4-isoxazolo[4,5-b]piridin-3-il-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-(4-isoxazolo[5,4-b]piridin-3-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-1-(4-isoxazolo[5,4-b]piridin-3-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-(4-isoxazolo[5,4-b]piridin-3-il-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-5-ciclobutil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-[2-[1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-il]-etil]-metil-amina,
trans-1-[1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-il]-etanona,
trans-1-[1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-il]-2-dimetilamino-etanona,
trans-1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-5-metanosulfonil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-(4-isotiazolo[4,5-b]piridin-3-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-1-(4-isotiazolo[4,5-b]piridin-3-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-(4-isotiazolo[4,5-b]piridin-3-il-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-(4-isotiazolo[5,4-c]piridin-3-il-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
trans-8-cloro-1-(4-isotiazolo[5,4-c]piridin-3-il-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-(4-isotiazolo[5,4-c]piridin-3-il-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
cis-1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,
cis-1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno y
cis-1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, elegido entre el grupo formado por:

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

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

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

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

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

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

trans-8-cloro-1-[4-(6-fluor-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclo-hexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,

trans-8-cloro-1-[4-(6-fluor-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclo-hexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,

trans-8-cloro-1-[4-(6-fluor-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclo-hexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,

trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclo-hexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxilato de tert-butilo,

trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclo-hexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,

trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclo-hexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

trans-[2-[1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-il]-etil]-metil-amina,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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

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

trans-8-cloro-1-[4-(6-fluor-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclo-hexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,

trans-8-cloro-1-[4-(5-fluor-benzo[d]isoxazol-3-il)-ciclo-hexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,

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

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

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

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

trans-[2-[1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-il]-etil]-metil-amina,

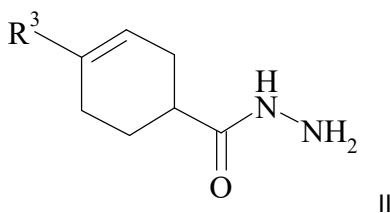
trans-1-[1-(4-benzo[d]isotiazol-3-il-ciclohexil)-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-5-il]-2-dimetilamino-etanona,

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

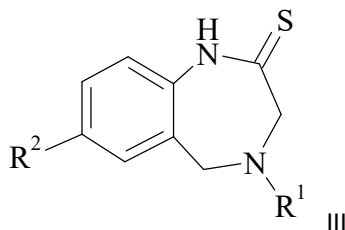
trans-8-cloro-1-(4-isotiazolo[5,4-c]piridin-3-il-ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

11. Un proceso para la obtención del compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, 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 en la reivindicación 1.

12. Un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para el uso como sustancia terapéuticamente activa.

13. Un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 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.

14. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10.