

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 561 227**

51 Int. Cl.:

C07D 333/78 (2006.01) **A61P 43/00** (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61K 31/4025 (2006.01)

A61K 31/4535 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/54 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.07.2009 E 09803043 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.12.2015 EP 2319840**

54 Título: **Derivado de aminopropilideno**

30 Prioridad:

01.08.2008 JP 2008199648

27.05.2009 JP 2009127385

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

25.02.2016

73 Titular/es:

NIPPON ZOKI PHARMACEUTICAL CO., LTD.

(100.0%)

1-2 Hiranomachi 2-chome Chuo-ku

Osaka-shi, Osaka 541-0046, JP

72 Inventor/es:

HIGASHIURA, KUNIIHIKO;

OGINO, TAKASHI;

ITO, TAIZO;

KUNIMASU, KOJI y

FURUKAWA, KAZUHITO

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 561 227 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

Derivado de aminopropilideno

5 **CAMPO TÉCNICO**

La presente invención se refiere a un derivado de aminopropilideno y a una sal e hidrato del mismo que son farmacéuticamente aceptables que son útiles como composiciones farmacéuticas, particularmente ingredientes activos tales como antihistamínicos.

10

ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA

Las histaminas son mediadores químicos representativos que inducen reacciones alérgicas, y las histaminas se liberan de células tales como mastocitos y basófilos cuando entran en el cuerpo sustancias que son causantes de alergia. Las histaminas liberadas se unen a la proteína receptora de histamina de tipo 1 (receptor H1) exhibiendo acciones farmacológicas tales como hipotensión, hiperpermeabilidad vascular, constricción de los músculos lisos, vasodilatación o hipersecreción glandular, y están implicadas en la manifestación de reacciones alérgicas e inflamaciones. Como se describe anteriormente, las histaminas están relacionadas con diversas enfermedades humanas y las enfermedades alérgicas e inflamaciones pueden prevenirse o curarse controlando sus acciones. Los agentes para controlar la liberación de histamina y los agentes para inhibir la unión de histaminas a receptores (antihistamínicos) son numerosos y están comercialmente disponibles, y los agentes se usan en enfermedades tales como asma bronquial, rinitis alérgica, polinosis, urticaria y dermatitis atópica.

Sin embargo, los antihistamínicos son conocidos convencionalmente por exhibir algunos efectos secundarios indeseados tales como acción sedante, somnolencia, mareos y malestar basados en las acciones sobre el sistema nervioso central; y sequedad de boca, sequedad mucosa y deficiencia visual basados en los efectos anticolinérgicos; por lo tanto, hay algunas limitaciones de uso tales como la prohibición de tomar antihistamínicos antes de conducir automóviles, que a su vez causan inconveniencias de uso. Por estas razones, se demandan antihistamínicos que estén libres de dichos problemas y tengan excelentes efectos por los pacientes y centros médicos. Los presentes inventores han encontrado un derivado de aminopropilideno de la presente invención que tiene menores efectos secundarios sobre el sistema nervioso central y una potente acción antihistamínica.

Respecto a los derivados de aminopropilideno que tienen un esqueleto de tiabenzazuleno, la publicación no de patente 1 da a conocer compuestos que tienen un anillo de tiofeno o anillo de benceno con sustitución de halógeno, metoxilo o dimetilaminosulfonilo. Sin embargo, la publicación describe solo que se sintetizan estos compuestos, y no describe concretamente que estos compuestos tengan acciones farmacológicas tales como acciones antihistamínicas.

Los documentos JP 47006780 y US 3.770.728 describen 4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-10(9H)-onas que tienen un resto tiofeno no sustituido y un anillo de benceno opcionalmente sustituido con cloro, bromo o un grupo alcóxido.

PUBLICACIONES DE LA TÉCNICA ANTERIOR45 **PUBLICACIÓN NO DE PATENTE**

Publicación no de patente 1: *Helvetica Chimica Acta*, 49, nº 26, (1966), 214-234 (véanse las páginas 220-221, tabla 3).

50 **SUMARIO DE LA INVENCION****PROBLEMAS A RESOLVER POR LA INVENCION**

Es un objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica que tenga menores efectos secundarios en el sistema nervioso central, tales como somnolencia, y una excelente acción, particularmente un compuesto útil como ingrediente activo tal como un antihistamínico.

MEDIOS PARA RESOLVER LOS PROBLEMAS

Como resultado de intensos estudios sobre compuestos antihistamínicos que tienen las características mencionadas anteriormente, los presentes inventores han encontrado que un derivado de aminopropilideno representado por la fórmula estructural (I) dada a continuación es un compuesto útil como medicamento que tiene una excelente acción antihistamínica y alivia los efectos secundarios en el sistema nervioso central, tales como somnolencia. La presente invención se ha perfeccionado así.

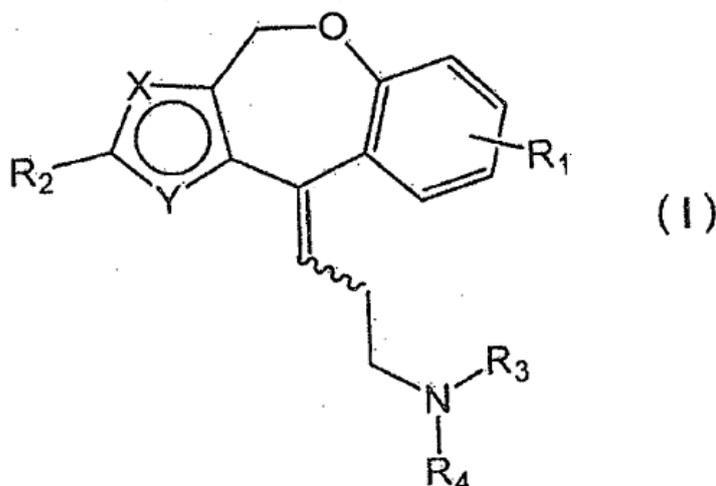
65

EFFECTOS DE LA INVENCION

El derivado de aminopropilideno de la presente invención tiene una excelente acción antagonista para receptores de histamina y muestra una baja transferencia cerebral incluso en una prueba de unión a receptor cerebral cuando se administra por vía oral a un ratón el compuesto, y exhibe por consiguiente un efecto de alivio de efectos secundarios en el sistema nervioso central, tales como somnolencia. Por lo tanto, el derivado de aminopropilideno tiene propiedades deseadas para ingredientes activos de composiciones farmacéuticas tales como antihistamínicos, y es altamente útil.

MODOS PARA LLEVAR A CABO LA INVENCION

La presente invención se refiere a un derivado de aminopropilideno y a una sal e hidrato del mismo que son farmacéuticamente aceptables, que es útil como medicamento tal como antihistamínico, en el que el derivado de aminopropilideno se representa por la siguiente fórmula general (I):



en la que R_1 y R_2 , que pueden ser idénticos o diferentes, representan un hidrógeno o un sustituyente seleccionado de los siguientes (a) a (c), con la condición de que se excluya el caso en que ambos sean hidrógeno:

- (a) un carbonilo sustituido con hidroxilo, alcoxilo o hidroxialquilamino,
- (b) un carbonilalquilo sustituido con hidroxilo o alcoxilo, y
- (c) ácido acrílico incluyendo un éster alquílico del mismo,

R_3 y R_4 , que pueden ser idénticos o diferentes, representan un hidrógeno, un alquilo que puede estar sustituido con fenilo o un cicloalquilo, o

R_3 y R_4 , que forman conjuntamente un anillo heterocíclico con un átomo de nitrógeno unido al mismo, representan un pirrolidino, un piperidino que puede estar sustituido con oxo o piperidina, un piperadilino sustituido con alquilo o fenilo, un morfolino o un tiomorfolino,

uno de X e Y representa un carbono y los otros representan un azufre, y una línea ondulada representa la forma *cis* y/o la forma *trans*.

En la fórmula general (I) anteriormente mencionada, el alquilo (incluyendo el "alquilo" en los sustituyentes anteriormente mencionados, tales como un carbonilalquilo, un éster alquílico de ácido acrílico, un hidroxialquilamino o un alquilpiperadilino) representa un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y el grupo alquilo es preferiblemente un metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, *terc*-pentilo, hexilo, isohexilo o similares.

El alcoxilo representa un grupo alcoxilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y el grupo alcoxilo es preferiblemente un metoxilo, un etoxilo, un *n*-propoxilo, un isopropoxilo, un *n*-butoxilo, un isobutoxilo, un *sec*-butoxilo, un *terc*-butoxilo, un *n*-pentiloxilo, un *n*-hexiloxilo o similares.

El cicloalquilo representa un alquilo cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, y el cicloalquilo es preferiblemente un ciclopropilo, un ciclobutilo, un ciclopentilo o un ciclohexilo.

El halógeno representa un flúor, un cloro, un bromo, un yodo o similares.

Entre los compuestos de la presente invención, los compuestos preferidos son como sigue.

clorhidrato de (E,Z)-4-(3-dimetilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzo[f]azuleno-6-carboxilato de etilo [Compuesto 3],

ácido (E,Z)-4-(3-dimetilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzo[f]azuleno-6-carboxílico [Compuesto 4],

clorhidrato de (E,Z)-3-[4-(3-dimetilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzo[f]azulen-6-il]acrilato de etilo [Compuesto 13],

ácido (E,Z)-3-[4-(3-dimetilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzo[f]azulen-6-il]acrílico [Compuesto 14],

ácido (E)-[4-(3-dimetilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzo[f]azulen-6-il]acético [Compuesto 19],

ácido (Z)-[4-(3-dimetilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzo[f]azulen-6-il]acético [Compuesto 20].

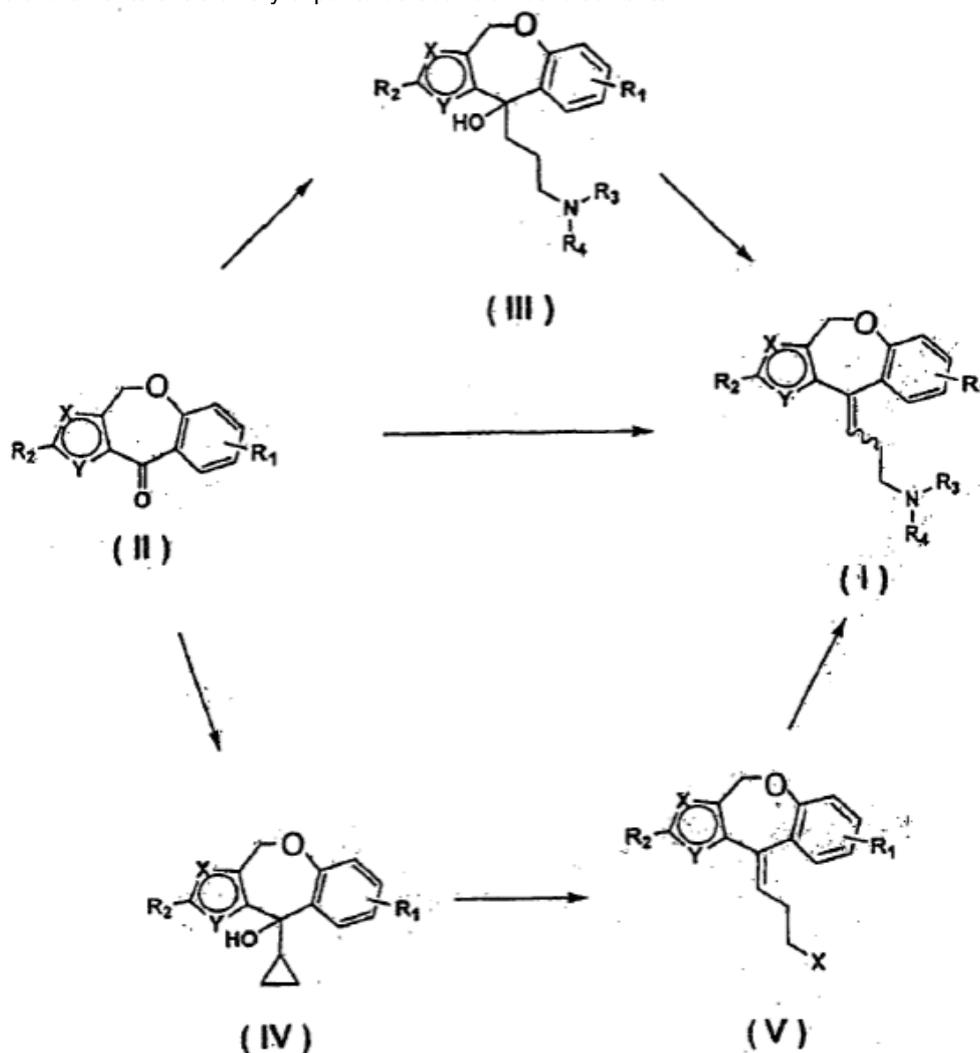
- Clorhidrato de (E,Z)-2-[4-(3-dimetilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]-2-metilpropionato de etilo [Compuesto 21],
 5 ácido (E,Z)-2-[4-(3-dimetilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]-2-metilpropiónico [Compuesto 22],
 ácido (E)-{2-metil-2-[4-(3-metilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]}propiónico [Compuesto 25],
 ácido (E)-{4-[3-(pirrolidin-1-il)propiliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}acético [Compuesto 26],
 10 ácido (Z)-{4-[3-(pirrolidin-1-il)propiliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}acético [Compuesto 27],
 ácido (Z)-[4-(3-dimetilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-1-tiabenzof[f]azulen-6-il]acético [Compuesto 28],
 ácido (E)-[4-(3-dimetilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-1-tiabenzof[f]azulen-6-il]acético [Compuesto 29],
 ácido (E)-[4-(3-etilmetilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]acético [Compuesto 30],
 ácido (Z)-[4-(3-etilmetilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]acético [Compuesto 31],
 15 ácido (E)-{4-[3-(morfolin-4-il)propiliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}acético [Compuesto 32],
 ácido (Z)-{4-[3-(morfolin-4-il)propiliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}acético [Compuesto 33],
 ácido (E)-{4-[3-(piperidin-1-propiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}acético [Compuesto 34],
 ácido (Z)-{4-[3-(piperidin-1-il)propiliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}acético [Compuesto 35],
 ácido (E)-4-[4-[3-(pirrolidin-1-il)propiliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]butírico [Compuesto 36],
 20 ácido (Z)-4-[4-[3-(pirrolidin-1-il)propiliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]butírico [Compuesto 37],
 ácido (E)-[4-(3-etilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]acético [Compuesto 38],
 ácido (Z)-[4-(3-etilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]acético [Compuesto 39],
 ácido (E)-[4-(3-bencilmetilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]acético [Compuesto 40].
- Ácido (Z)-[4-(3-bencilmetilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]acético [Compuesto 41],
 25 ácido (E)-[4-(3-bencilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]acético [Compuesto 42],
 ácido (Z)-[4-(3-bencilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]acético [Compuesto 43],
 ácido (E)-[4-(3-ciclopentilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]acético [Compuesto 44],
 ácido (Z)-[4-(3-ciclopentilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]acético [Compuesto 45],
 30 ácido (E)-[4-(3-isopropilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]acético [Compuesto 46],
 ácido (Z)-[4-(3-isopropilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]acético [Compuesto 47],
 ácido (E)-3-[4-(3-dimetilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]propiónico [Compuesto 48],
 ácido (Z)-3-[4-(3-dimetilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]propiónico [Compuesto 49],
 ácido (E)-{4-[3-(4-metilpiperadin-1-il)propiliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}acético [Compuesto 50],
 35 ácido (Z)-{4-[3-(4-metilpiperadin-1-il)propiliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}acético [Compuesto 51],
 ácido (E)-3-[4-[3-(pirrolidin-1-il)propiliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]propiónico [Compuesto 52],
 ácido (Z)-3-[4-[3-(pirrolidin-1-il)propiliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]propiónico [Compuesto 53],
 ácido (E)-{4-[3-(4-fenilpiperadin-1-il)propiliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}acético [Compuesto 54],
 ácido (Z)-{4-[3-(4-fenilpiperadin-1-il)propiliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}acético [Compuesto 55],
 40 clorhidrato del ácido (E)-3-[4-(3-dimetilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-1-tiabenzof[f]azulen-6-il]propiónico [Compuesto 56],
 clorhidrato del ácido (Z)-3-[4-(3-dimetilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-1-tiabenzof[f]azulen-6-il]propiónico [Compuesto 57],
 ácido (E)-3-[4-[3-(pirrolidin-1-il)propiliden]-4,10-dihidro-9-oxa-1-tiabenzof[f]azulen-6-il]propiónico [Compuesto 58],
 45 ácido (Z)-3-[4-[3-(pirrolidin-1-il)propiliden]-4,10-dihidro-9-oxa-1-tiabenzof[f]azulen-6-il]propiónico [Compuesto 59],
 ácido (E)-4-[4-(3-dimetilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]butírico [Compuesto 60].
- Ácido (Z)-4-[4-(3-dimetilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]butírico [Compuesto 61],
 ácido (E)-{4-[3-(4-oxopiperidin-1-il)propiliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}acético [Compuesto 62],
 50 ácido (Z)-{4-[3-(4-oxopiperidin-1-il)propiliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}acético [Compuesto 63],
 diformiato del ácido (E)-{4-[3-([1,4']bipiperidin-1'-il)propiliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}acético [Compuesto 66],
 diformiato del ácido (Z)-{4-[3-([1,4']bipiperidin-1'-il)propiliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}acético [Compuesto 67],
 55 ácido (E,Z)-{4-[3-(tiomorfolin-4-il)propiliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}acético [Compuesto 68],
 clorhidrato del ácido (E)-{4-[3-(pirrolidin-1-il)propiliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}acético [Compuesto 70],
 clorhidrato del ácido (Z)-{4-[3-(pirrolidin-1-il)propiliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}acético [Compuesto 71].

60 Entre los compuestos anteriores de la presente invención, los compuestos más preferidos incluyen los compuestos enumerados en las Tablas 9 y 10 expuestas más adelante. Adicionalmente, se prefieren especialmente los compuestos enumerados en la Tabla 12, que tienen excelentes acciones antihistamínicas y baja transferencia cerebral.

65 Se dará a continuación en la presente memoria un procedimiento general para producir el compuesto de la presente invención. El compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I) anteriormente mencionada

puede producirse según el procedimiento descrito a continuación. Aquí es obvio para un especialista en la materia que pueden variar los procedimientos exactos utilizables en la producción de compuestos específicos, dependiendo de sus estructuras químicas.

- 5 De los compuestos anteriormente mencionados de la presente invención representados por la fórmula general (I), puede producirse un compuesto de 4-(aminopropiliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzofazuleno de acuerdo con los procedimientos descritos en *Helvetica Chimica Acta*, 49, Fasc. Emile Cherbuliez, nº 26, 214-233 (1966) o *Collect. Czech. Chem. Commun.* 59, 667-674 (1994), puede producirse un compuesto de 4-(aminopropiliden)-9,10-dihidro-4H-3-tiabenzofazuleno de acuerdo con los procedimientos descritos en *Helvetica Chimica Acta*, 54, Fasc. 1, 277-282 (1971), pueden producirse un compuesto de 4-(aminopropiliden)-4H-1-tiabenzofazuleno y un compuesto de 4-(aminopropiliden)-4H-3-tiabenzofazuleno de acuerdo con los procedimientos descritos en *Helvetica Chimica Acta*, 49, Fasc. Emile Cherbuliez nº 26, 214-233 (1966), pueden producirse un compuesto de 4-(aminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-1-tiabenzofazuleno y un compuesto de 4-(aminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzofazuleno de acuerdo con los procedimientos descritos en la patente japonesa abierta a inspección pública nº Sho 63-10784 o WO 2005/003131 y puede producirse un compuesto de 4-(aminopropiliden)-10-oxo-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzofazuleno de acuerdo con procedimientos descritos en *Helvetica Chimica Acta*, 59, Fasc. 3, 866-877 (1976). Aquí se logra la introducción de sustituyentes seleccionando los materiales brutos de partida que tienen anteriormente cualquier sustituyente en la posición correspondiente al mismo.
- 20 El compuesto de fórmula general (I) puede producirse por reacción de Wittig, reacción de Wittig-Horner o reacción de McMurry de un compuesto de fórmula general (II). Por ejemplo, en el caso en que se use la reacción de Wittig, puede llevarse a cabo la reacción de acuerdo con el procedimiento descrito en *J. Org. Chem.* 44, 22, 3760-3765 (1979), *J. Med. Chem.* 35, 2074-2084 (1992) o similares. En otras palabras, el compuesto de fórmula general (I) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula general (II) con la correspondiente sal de 3-aminopropilfosfonio o similar, en presencia de una base tal como n-butil-litio o butóxido de potasio, en un disolvente no acuoso tal como THF (tetrahidrofurano), tolueno, dietiléter o CPME (ciclopentilmetiléter), a una temperatura adecuada preferiblemente entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente.
- 25



Además, el compuesto de fórmula general (II) puede convertirse en el compuesto de fórmula general (I) sometiendo el compuesto representado en la fórmula general (III) formado después de reacción de Grignard a una reacción de deshidratación. Este procedimiento de producción puede llevarse a cabo de acuerdo con el procedimiento descrito en *Helvetica Chimica Acta*, 54, Fasc. 1, 277-283 (1971). Por ejemplo, se lleva a cabo una reacción de Grignard tratando un compuesto de fórmula general (II) con un reactivo de Grignard tal como un haluro de 3-aminopropilmagnesio, correspondiente al mismo, en un disolvente no acuoso tal como THF, tolueno, dietiléter o CPME, a una temperatura adecuada desde el punto de fusión al punto de ebullición del disolvente. La reacción de deshidratación posterior puede llevarse a cabo con ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, cloruro de tionilo o similares, en ausencia de disolvente o en un disolvente adecuado tal como agua, etanol o diclorometano, a una temperatura de reacción óptima desde el punto de fusión al punto de ebullición del disolvente.

Adicionalmente, como procedimiento alternativo, puede usarse un procedimiento descrito en *Collect. Czech. Chem. Commum.* 59, 667-674 (1994). En otras palabras, se trata el compuesto de fórmula general (II) con un reactivo de Grignard preparado a partir de magnesio y bromociclopropano o similares en un disolvente acuoso tal como THF, tolueno o CPME a una temperatura adecuada entre el punto de fusión y el punto de ebullición del disolvente, dando un compuesto representado por la fórmula general (IV). Después de ello, se somete el compuesto resultante a una reacción de halogenación con ácido bromhídrico, bromuro de trimetilsilano, cloruro de tionilo o similares, en un disolvente adecuado tal como agua, ácido acético, diclorometano, cloroformo o 1,4-dioxano, a una temperatura adecuada entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente, convirtiendo así el compuesto en un compuesto representado por la fórmula general (V). Posteriormente, el producto halogenado resultante puede tratarse con el correspondiente compuesto de amina en un disolvente tal como acetona, metanol, etanol, THF, 1,4-dioxano o acetonitrilo a una temperatura adecuada, preferiblemente entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente, con lo que puede producirse el compuesto (I). En esta reacción de aminación, pueden usarse apropiadamente carbonato de potasio, hidróxido de sodio, trietilamina o similares como base, según demande la ocasión.

El compuesto de fórmula (II) puede producirse de acuerdo con el procedimiento descrito en la patente japonesa abierta a inspección pública nº Sho-49-69677, *Helvetica Chimica Acta*, 54, Fasc. 1, 214-233 (1996), *Helvetica Chimica Acta*, 54, Fasc. 1, 277-282 (1971), WO 2005/003131, solicitud de patente japonesa nº 2008-019121 y similares.

La formación de los grupos funcionales en el anillo aromático puede lograrse sometiendo un compuesto de fórmula general (I), un compuesto de fórmula general (II) o un compuesto de fórmula general (III) o (IV), sintetizados usando un reactivo de Grignard mencionado anteriormente, a una reacción de litioformación con un reactivo de alquil-litio, una reacción de acilación de Friedel-Crafts, una reacción de formilación de Vilsmeier o similares. Adicionalmente, se selecciona un compuesto que tiene un anillo aromático bromado como material bruto y se somete a una reacción de carbonilación, una reacción de Heck, una reacción de cianación, una reacción de formilación, una reacción de Ullmann, una reacción de acoplamiento de Suzuki o similares, con o sin un catalizador metal de transición tal como paladio, con lo que el anillo aromático puede transformarse para tener un grupo funcional deseado. En esta clase de reacción, puede usarse también un procedimiento descrito en *J. Am. Chem. Soc.*, 124, 12557-12565 (2002), *Tetrahedron Lett.*, 40, 8193-8195 (1991), o similares.

Por ejemplo, puede formarse la reacción de alquilación tratando un compuesto que tiene un anillo aromático bromado usando un derivado de éster tal como acetato de etilo, acetato de *terc*-butilo o isobutirato de etilo, una base tal como butóxido de potasio, hidruro de potasio, LiHMDS (hexametildisilazida de litio) o LiNCy₂ (diciclohexilamida de litio) y un ligando tal como DPPF (1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno), PPh₃ (trifenilfosfina), P(o-Tol)₃ (tris(2-metilfenil)fosfina), P(*t*-Bu)₃ (tri-*terc*-butilfosfina) o cloruro de *N,N'*-(2,6-diisopropilfenil)dihidroimidazolio, en presencia de un catalizador metal de transición tal como Pd(dba)₂ (bis(dibencilidenacetona) de paladio (0)), Pd₂(dba)₃ (tris(dibencilidenacetona) de dipaladio (0)), Pd(OAc)₂ (acetato de paladio (II)) o Pd(PPh₃)₄ (tetraquis(trifenilfosfina) de paladio (0)). Esta reacción puede llevarse a cabo en un disolvente tal como tolueno, benceno, pentano, ciclohexano o una mezcla de los mismos, a una temperatura adecuada preferiblemente entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente.

El compuesto anteriormente mencionado de fórmula general (I) engloba una mezcla isomérica *cis-trans* del mismo, y estos isómeros pueden separarse mediante cromatografía líquida o un procedimiento de cristalización preferencial con o sin un contraión adecuado. Por ejemplo, en el caso en que se use una cromatografía líquida de alta resolución, se logra la separación usando una mezcla adecuadamente formulada con un disolvente orgánico tal como metanol o acetonitrilo y una solución acuosa a la que se añaden ácido fórmico o ácido trifluoroacético, según demande la ocasión, como eluyente.

El compuesto representado por la fórmula general (I) mencionado anteriormente incluye, en el caso en que esté presente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, diversas clases de sales del mismo e incluye, por ejemplo, sales de adición con un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico, ácido nítrico o ácido fórmico. Las sales de grupo carboxilo de los compuestos pueden incluir también la sal de metal alcalino adecuada de sodio, potasio, calcio y similares. Estas sales pueden producirse a partir de cada compuesto

en forma libre, o convertirse reversiblemente de acuerdo con un procedimiento conocido. Además, en el caso en que los compuestos estén presentes en estado de isómero estérico tal como un isómero *cis-trans*, un isómero óptico o un isómero de coordinación, o un hidrato o un compuesto complejo metálico, la presente invención engloba cualquier isómero estérico, hidrato y compuesto complejo.

El compuesto de la presente invención puede combinarse con un portador o diluyente farmacéuticamente adecuado formando un medicamento. También el compuesto puede producirse en preparaciones mediante cualquier procedimiento ordinario, y los compuestos pueden producirse en formulaciones en forma de agente de administración oral tal como un comprimido, cápsula, polvo fino o líquido, o en forma de agente de administración parenteral para administración subcutánea, intramuscular, intrarrectal o intranasal. En la prescripción, el compuesto de la presente invención puede usarse en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y los compuestos pueden usarse solos o en una combinación apropiada, y adicionalmente, un agente de combinación con otro ingrediente farmacéuticamente activo.

La preparación de administración oral puede usarse directamente, o en una combinación apropiada con un aditivo adecuado, por ejemplo un excipiente convencional tal como lactosa, manitol, almidón de maíz o almidón de patata, junto con un aglutinante tal como celulosa cristalina, un derivado de celulosa, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina, un disgregante tal como almidón de maíz, almidón de patata, carboximetilcelulosa de potasio, un lubricante tal como talco o estearato de magnesio y otros aditivos tales como una carga, agente humectante, tampón, conservante, perfume y similares, produciendo un comprimido, polvo, gránulo o cápsula.

Además, el compuesto puede producirse en preparaciones en una forma de dosificación distinta de la anterior que sea óptima para el tratamiento, dependiendo de las clases de enfermedades y pacientes incluyendo, por ejemplo, agentes administrados externamente tales como inyecciones, supositorios, inhaladores, aerosoles, jarabes, instilaciones y pomadas y similares.

La dosis deseada del compuesto de la presente invención puede variar dependiendo del sujeto para administrar, la forma de dosis, el procedimiento de administración, el periodo de tiempo de administración y similares. Para obtener el efecto deseado, el compuesto de la presente invención puede administrarse generalmente por vía oral a una cantidad de 0,5 a 1000 mg, y preferiblemente de 1 a 500, para adultos, de una vez o en varias administraciones divididas al día. En el caso de administración parenteral (por ejemplo, una inyección), la dosis diaria es preferiblemente de un tercio a un décimo del nivel de dosis para cada una de las dosis mencionadas anteriormente.

EJEMPLOS

A continuación, se describirá la presente invención específicamente a continuación en la presente memoria por los Ejemplos, sin pretender limitar el alcance de la presente invención a los mismos. Se determinó el punto de fusión disponiendo una muestra en un tubo capilar de vidrio y usando el modelo MP-21 de Yamato Scientific, un instrumento medidor del punto de fusión. No se realizó compensación del termómetro. Se midió el espectro de EM con POLARIS Q (Thermo Quest). Se midió la RMN-¹H con un analizador de resonancia magnética nuclear modelo ARX500 (Bruker), en que se expresó el desplazamiento químico en ppm, cuando se mide en un disolvente orgánico deuterado, usando un patrón interno de TMS ($\delta = 0$ ppm) como patrón. También cuando se mide en agua deuterada, se usó como patrón interno un pico adscrito al agua a 4,67 ppm. Se efectuó la cromatografía en columna de gel de sílice usando gel de sílice PSQ 100B o NH-DM1020 para cromatografía (FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD.). Se efectuó la cromatografía en capa fina usando gel de sílice F254 (Merck, n° 5715) o TLC de placa NH (FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD.), y se realizó la detección usando una lámpara UV y un reactivo de desarrollo de color de 5 % de ácido fosfomolibdico-etanol. Se efectuó la separación de los isómeros geométricos por cromatografía líquida de alta resolución usando 880-PU (Nippon Bunko) como bomba de transporte de líquido, 875-UV (Nippon Bunko) como detector y STR PREP-ODS (20 mm de D.I. x 250 mm) (Shinwa Kako) como columna preparativa.

Ejemplo 1

Producción de 3-(4-oxo-9,10-dihidro-4H-3-tiabenzo[f]azulen-2-il)acrilato de etilo

Se añadieron trietilamina (34 ml), acrilato de etilo (27,5 ml), acetato de paladio (0,4 g) y P(o-Tol)₃ (1,5 g) a una solución de 2-bromo-9,10-dihidro-3-tiabenzo[f]azulen-4-ona (7,00 g) en DMF (50 ml) y se agitó la mezcla durante una noche a 80 °C en atmósfera de argón. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se lavó entonces la fase orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se separó por destilación el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol= 9:1), dando 6,39 g (85 %) del compuesto citado en forma de un sólido amorfo. RMN-¹H (DMSO-d₆) δ : 1,26 (t, J= 7,1 Hz, 3H), 3,10-3,19 (m, 4H), 4,19 (c, J= 7,1 Hz, 2H), 6,55 (d, J= 16,1 Hz, 1H), 7,40-7,44 (m, 2H), 7,55-7,59 (m, 2H), 7,80-7,82 (m, 1H), 8,59 (s, 1H).

Ejemplo 2

Producción de clorhidrato de (E,Z)-3-[4-(3-dimetilaminopropiliden)-9,10-dihidro-4H-3-tiabenzo[f]azulen-2-il]acrilato de etilo [Compuesto 1] (Compuesto de referencia)

Se añadió una solución de n-butil-litio/hexano 1,6 mol/l (42 ml) a una solución de bromhidrato de dimetilaminopropiltrimetilfosfonio (23,5 g) en THF (100 ml) con enfriamiento con hielo y se agitó la solución mezclada a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió a esta solución una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 1 (6,11 g) en THF (100 ml) y se agitó adicionalmente la mezcla durante una noche. Se separó por destilación el disolvente a presión reducida, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio al residuo y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó entonces sobre sulfato de sodio anhidro y se separó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol= 9:1), se disolvió el producto purificado obtenido en 1,4-dioxano (20 ml), se añadió al mismo una solución de cloruro de hidrógeno-dioxano 4 mol/l (1,1 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se separaron por destilación los disolventes a presión reducida, se separaron por filtración los cristales precipitados y se secaron, dando 0,51 g (6 %) del compuesto citado como mezcla de la forma E y la forma Z.

15 Ejemplo 3

Producción de (E,Z)-[4-(3-dimetilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]acetato de *terc*-butilo

Se añadió una solución de n-butil-litio/hexano 1,6 mol/l (14 ml) gota a gota a hexametildisilazano (3,53 g) en atmósfera de argón con enfriamiento con hielo. Se añadió gota a gota a la solución acetato de *terc*-butilo (1,2 ml) y se agitó durante 30 minutos. Se añadieron Pd(dba)₂ (0,30 g), cloruro de *N,N'*-(2,6-diisopropilfenil)dihidroimidazolínico (0,22 g) y (E,Z)-[3-(6-bromo-10H-9-oxo-3-tiabenzof[f]azulen-4-iliden)propil]dimetilamina (2,01 g), se calentó la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó entonces sobre sulfato de sodio anhidro. Se separó por destilación el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo= 19:1), dando 0,80 g (36 %) del compuesto citado en forma de producto oleoso de una mezcla de forma E y forma Z. EM (EI): m/z 400 [M⁺+1]. RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,35-1,42 (m, 9H), 2,07-2,66 (m, 10H), 3,51-3,55 (m, 2H), 5,05-5,12 (m, 2H), 5,84-6,06 (m, 1H), 6,77-7,53 (m, 5H).

30 Ejemplo 4

Producción de ácido (E,Z)-[4-(3-dimetilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]acético

Se añadió gradualmente ácido trifluoroacético (2,0 ml) al compuesto obtenido en el ejemplo 3 (1,53 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se separó por destilación el ácido trifluoroacético a presión reducida, se añadió una solución acuosa de carbonato de potasio al 5 % al residuo, se ajustó entonces el pH de la solución a 7 con ácido clorhídrico diluido y se extrajo la solución con cloroformo. Se lavó la fase orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó entonces sobre sulfato de sodio anhidro. Se separó por destilación el disolvente a presión reducida, dando 1,20 g (91 %) del compuesto citado en forma de un producto oleoso de una mezcla de forma E y forma Z.

40 Ejemplo 5

Producción de ácido (E)-[4-(3-dimetilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]acético [Compuesto 19] y ácido (Z)-[4-(3-dimetilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]acético [Compuesto 20]

Se disolvió el compuesto obtenido en el Ejemplo 4 (1,20 g) en 30 ml de una solución mixta de solución acuosa de ácido fórmico al 0,2 %/metanol, se separó una solución de muestra filtrada con un filtro de membrana de 0,45 µm y se purificó por cromatografía líquida de alta resolución (eluyente: una solución mixta de solución de ácido fórmico al 0,2 %/metanol (3:2)). El caudal era de 6,5 ml/minuto y la longitud de onda de medida era de 254 nm. El compuesto 19 eluyó entre los 20 minutos y los 24 minutos, y el compuesto 20 eluyó entre los 15 minutos y los 18 minutos. Se separaron por destilación los disolventes de cada uno de los eluidos recogidos a presión reducida y se separaron por filtración los cristales blancos precipitados y se secaron, dando 0,53 g (44 %) y 0,28 g (23 %) del compuesto 19 y del compuesto 20, respectivamente.

55 Ejemplo 6

Producción de (4-ciclopropil-4-hidroxi-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il)acetato de metilo

Se añadió gota a gota una solución de bromociclopropano (8,3 ml) en THF anhidro (50 ml) a metilmagnesio (2,5 g) con calentamiento. Después de la terminación de la adición gota a gota, se añadió THF anhidro (20 ml) al mismo y se calentó la mezcla a reflujo durante 2 horas adicionales. Después de ello, se dejó enfriar al aire la mezcla de reacción y se añadió esta solución gota a gota a una solución de (4-oxo-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il)acetato de metilo (10,0 g) en THF anhidro (30 ml) anteriormente enfriado en baño de hielo. Después de agitar la mezcla durante 30 minutos, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó después de ello sobre sulfato de sodio anhidro. Se separaron por destilación los disolventes a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo= 5:1), dando 9,0 g (79 %) del compuesto citado en forma de un producto oleoso. RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 0,16-

0,18 (m, 1H), 0,29-0,31 (m, 1H), 0,44-0,47 (m, 1H), 0,60-0,62 (m, 1H), 1,74-1,78 (m, 1H), 3,60-3,65 (m, 5H), 4,78 (d, J= 15,4 Hz, 1H), 5,36 (d, J= 15,4 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 6,72-6,73 (m, 1H), 7,07-7,51 (m, 4H).

Ejemplo 7

5 Producción de (E,Z)-[4-(3-bromopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]acetato de metilo

Se añadió gota a gota una solución de bromuro de trimetilsilano (3,6 ml) en diclorometano (20 ml) a una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 6 (9,0 g) en diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente, llevando a cabo una reacción de bromación. Después de agitar la mezcla durante 1 hora, se añadió a la misma hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y se dejó separar la fase orgánica. Se lavó la fase orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después de ello se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se separaron por destilación los disolventes a presión reducida y después de ello se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo= 9:1), dando 9,3 g (87 %) del compuesto citado en forma de un producto oleoso de una mezcla de forma E y forma Z. RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 2,76-3,10 (m, 2H), 3,60-3,79 (m, 7H), 5,06-5,14 (m, 2H), 5,83-6,06 (m, 1H), 6,79-7,56 (m, 5H).

Ejemplo 8

20 Producción de (E,Z)-[4-[3-(pirrolidin-1-il)propiliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]acetato de metilo

Se añadieron pirrolidina (0,4 ml), carbonato de sodio (0,7 g) y yoduro de potasio (0,9 g) a una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 (1,00 g) en THF (20 ml) y se calentó la mezcla a reflujo durante una noche. Después de dejar enfriar al aire la mezcla, se añadió a la misma una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después de ello se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se separaron por destilación los disolventes a presión reducida y después de ello se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo= 5:1), dando 0,50 g (51 %) del compuesto citado en forma de un producto oleoso de una mezcla de forma E y forma Z. EM (EI): m/z 383 [M⁺]. RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,63-1,67 (m, 4H), 2,35-2,58 (m, 8H), 3,60-3,69 (m, 5H), 5,05-5,12 (m, 2H), 5,80-6,09 (m, 1H), 6,78-7,53 (m, 5H).

Ejemplo 9

30 Producción de ácido (E,Z)-[4-[3-(pirrolidin-1-il)propiliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]acético

Se añadió hidróxido de sodio 1 mol/l (22 ml) a una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 8 (2,80 g) en etanol (30 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se separó por destilación el disolvente, se añadió entonces agua al residuo, se ajustó la solución acuosa a pH 7 con ácido clorhídrico diluido y se extrajo la mezcla con cloroformo. Se lavó la fase orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después de ello se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se separaron por destilación los disolventes a presión reducida y se conformó el producto oleoso obtenido en un sólido con dietiléter, dando 2,21 g (82 %) del compuesto citado en forma de cristales de una mezcla de forma E y forma Z.

Ejemplo 10

35 Producción de ácido (E)-[4-[3-(pirrolidin-1-il)propiliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]acético [Compuesto 26] y ácido (Z)-[4-[3-(pirrolidin-1-il)propiliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]acético [Compuesto 27]

Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el Ejemplo 5 para efectuar la separación y purificación, usando la mezcla de forma E y forma Z obtenida en el Ejemplo 9 (1,99 g), dando 1,09 g (55 %) y 0,31 g (16 %) del compuesto 26 y el compuesto 27, respectivamente, en forma de cristales blancos.

Ejemplo 11

50 Producción de clorhidrato de (E,Z)-[3-(6-bromo-10H-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-4-iliden)-propil]dimetilamina [Compuesto 2] (Compuesto de referencia)

Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en los Ejemplos 6 y 7, en este orden, usando 6-bromo-10H-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-4-ona (5,10 g), dando un compuesto, y se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el Ejemplo 8, usando el compuesto obtenido y una solución acuosa de dimetilamina al 50 %, dando 3,62 g (58 %) de [3-(6-bromo-10H-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-4-iliden)propil]dimetilamina en forma de un producto oleoso de una mezcla de forma E y forma Z. Se disolvió la mezcla isomérica resultante (1,0 g) en 1,4-dioxano (10 ml), se añadió a la solución una solución de cloruro de hidrógeno/dioxano 4 mol/l (3,0 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se separaron por destilación los disolventes a presión reducida y después de ello se separaron por filtración los cristales precipitados y se secaron, dando 0,85 g (77 %) del compuesto citado, que es un clorhidrato de una mezcla de forma E y forma Z.

Ejemplo 12

65 Producción de (E,Z)-[6-ciano-4-(3-dimetilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azuleno]

Se añadieron cianuro de cinc (2,27 g), Pd₂(dba)₃ (1,14 g) y DPPF (3,47 g) a una solución del compuesto 2 (11,6 g) en DMF (150 ml) y se agitó la mezcla durante una noche a 120 °C en atmósfera de argón. Después de dejar enfriar al aire la mezcla, se añadió agua a la mezcla de reacción, se separaron por filtración las sustancias insolubles y se extrajo el filtrado con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después de ello se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se separaron por destilación los disolventes a presión reducida y después de ello se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo= 9:1), dando 1,70 g (17 %) del compuesto citado en forma de un producto oleoso de una mezcla de forma E y forma Z. EM (EI): m/z 311 [M⁺+1]. RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 2,09-2,13 (m, 6H), 2,31-2,58 (m, 4H), 5,16-5,23 (m, 2H), 6,13-6,16 (m, 1H), 6,81-7,96 (m, 5H).

Ejemplo 13

Producción de ácido (E,Z)-4-(3-dimetilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azuleno-6-carboxílico [Compuesto 4]

Se añadió hidróxido de sodio 1 mol/l (27 ml) a una solución del compuesto obtenido en el Ejemplo 12 (1,70 g) en etanol (25 ml) y se calentó la mezcla a reflujo durante 6 horas. Posteriormente, se sometió la mezcla de reacción a los mismos tratamientos que en el Ejemplo 9, dando 1,26 g (70 %) del compuesto citado en forma de cristales de una mezcla de forma E y forma Z.

Ejemplo 14

Producción de clorhidrato de (E,Z)-4-(3-dimetilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azuleno-6-carboxilato de etilo [Compuesto 3]

Se enfrió una solución del compuesto 4 (0,50 g) en etanol (50 ml) en un baño de hielo, se añadió entonces a la misma cloruro de tionilo (1,1 ml) y se agitó la mezcla durante una noche a 80 °C. Se dejó enfriar al aire la mezcla de reacción, se separaron entonces por destilación los disolventes a presión reducida, se disolvió el residuo en acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se secó la mezcla lavada sobre sulfato de sodio anhidro, se separaron entonces por destilación los disolventes a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo= 9:1), dando el compuesto citado en estado libre en forma de un producto oleoso de una mezcla de forma E y forma Z. Posteriormente, se llevaron a cabo los mismos procedimientos que el procedimiento para preparar un clorhidrato del Ejemplo 11, dando 0,37 g (64 %) del compuesto citado en forma de cristales de una mezcla de forma E y forma Z.

Ejemplo 15

Producción de clorhidrato del ácido (E)-[4-(3-dimetilaminopropiliden)-9,10-dihidro-4H-3-tiabenzof[f]azulen-2-il]acético [Compuesto 5] (Compuesto de referencia)

Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el Ejemplo 3 usando (E,Z)-[3-(2-bromo-9,10-dihidro-3-tiabenzof[f]azulen-4-iliden)propil]dimetilamina (2,00 g), que se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en el Ejemplo 11, a partir de 2-bromo-9,10-dihidro-3-tiabenzof[f]azulen-4-ona, dando 0,30 g (20 %) de ácido [4-(3-dimetilaminopropiliden)-9,10-dihidro-4H-3-tiabenzof[f]azulen-2-il]acético en forma de un producto oleoso de una mezcla de forma E y forma Z. Posteriormente, se llevaron a cabo los mismos procedimientos que el procedimiento para preparar un clorhidrato en el Ejemplo 11, dando 0,15 g (45 %) del compuesto citado en forma de cristales blancos.

Ejemplo 16

Producción de clorhidrato de (E,Z)-3-[4-(3-dimetilaminopropiliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]acrilato de etilo [Compuesto 6] (Compuesto de referencia)

Se añadieron acrilato de etilo (8,5 ml), trietilamina (11 ml), acetato de paladio (0,14 g) y P(o-Tol)₃ (0,47 g) en atmósfera de argón a una solución de (E,Z)-[3-(2-bromo-9,10-dihidro-1-tiabenzof[f]azulen-4-iliden)propil]dimetilamina (2,82 g) en estado libre en solución de DMF (60 ml), que se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en el Ejemplo 11, a partir de 2-bromo-9,10-dihidro-1-tiabenzof[f]azulen-4-ona, y se agitó la mezcla durante una noche a 80 °C. Después de enfriar al aire la mezcla, se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después de ello se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se separaron por destilación los disolventes a presión reducida y después de ello se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo= 9:1), dando 2,29 g (77 %) del compuesto citado en estado libre en forma de un producto oleoso de una mezcla de forma E y forma Z. Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que el procedimiento para preparar un clorhidrato en el Ejemplo 11 usando esta mezcla isomérica (0,76 g), dando 0,57 g (68 %) del compuesto citado en forma de una mezcla de forma E y forma Z.

Ejemplo 17

Producción de ácido (E,Z)-3-[4-(3-dimetilaminopropiliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]acrílico [Compuesto 7] (Compuesto de referencia)

Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el Ejemplo 9 usando el compuesto en estado libre obtenido en el Ejemplo 16 (1,53 g), dando 0,94 g (66 %) del compuesto citado en forma de cristales de una mezcla de forma E y forma Z.

5 Ejemplo 18
Producción de ácido (E,Z)-4-(3-dimetilaminopropiliden)-9,10-dihidro-4H-3-tiabenzof[f]azuleno-2-carboxílico [Compuesto 8] (Compuesto de referencia)

10 Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en los Ejemplos 12 y 13, en este orden, usando (E,Z)-[3-(2-bromo-9,10-dihidro-3-tiabenzof[f]azulen-4-iliden)propil]dimetilamina (6,33 g), que se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en el Ejemplo 11, a partir de 2-bromo-9,10-dihidro-3-tiabenzof[f]azulen-4-ona, dando 2,12 g (37 %) del compuesto citado en forma de cristales de una mezcla de forma E y forma Z.

15 Ejemplo 19
Producción de clorhidrato de (2-hidroxietil)amida del ácido (E,Z)-4-(3-dimetilaminopropiliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azuleno-2-carboxílico [Compuesto 9] (Compuesto de referencia)

20 Se agitó durante una noche a temperatura ambiente una solución de ácido (E,Z)-[4-(3-dimetilaminopropiliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]carboxílico (0,70 g) en diclorometano (20 ml), una mezcla de forma E y forma Z que se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en el Ejemplo 18 a partir de 2-bromo-9,10-dihidro-1-tiabenzof[f]azulen-4-ona, *N*-hidroxisuccinimida (0,25 g) y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,41 g). Se lavó la mezcla de reacción con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se separaron por destilación los disolventes a presión reducida. Se disolvió el residuo en diclorometano (20 ml), se añadió 2-hidroxietilamina (0,13 ml) al mismo y se agitó la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. Se lavó la mezcla de reacción con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se retiraron por destilación los disolventes a presión reducida. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol= 19:1), dando 0,50 g (56 %) del compuesto citado en estado libre en forma de un producto oleoso de una mezcla de forma E y forma Z. Posteriormente, se llevaron a cabo los mismos procedimientos que el procedimiento para preparar un clorhidrato en el Ejemplo 11, dando 0,29 g (34 %) del compuesto citado en forma de cristales de una mezcla de forma E y forma Z.

35 Ejemplo 20
Producción de clorhidrato de (E,Z)-2-bromo-4-(3-dimetilaminopropiliden)-4,9-dihidro-1-tiabenzof[f]azulen-10-ona [Compuesto 10] (Compuesto de referencia)

40 Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el Ejemplo 11 usando 2-bromo-10-metoxi-1-tiabenzof[f]azulen-4-ona (2,04 g), dando 1,31 g (50 %) del compuesto citado en forma de cristales de una mezcla de forma E y forma Z.

45 Ejemplo 21
Producción de ácido (E,Z)-3-[4-(3-dimetilaminopropiliden)-9,10-dihidro-4H-3-tiabenzof[f]azulen-2-il]acrílico [Compuesto 11] (Compuesto de referencia)

Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el Ejemplo 9 usando el compuesto 1 obtenido en el Ejemplo 2 (0,99 g), dando 0,60 g (71 %) del compuesto citado en forma de cristales de una mezcla de forma E y forma Z.

50 Ejemplo 22
Producción de (2-hidroxietil)amida del ácido (E)-4-(3-dimetilaminopropiliden)-9,10-dihidro-4H-3-tiabenzof[f]azuleno-2-carboxílico [Compuesto 12] (Compuesto de referencia)

55 Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el Ejemplo 19 usando el compuesto 8 obtenido en el Ejemplo 18 (0,50 g), dando 0,14 g (25 %) del compuesto citado en forma de cristales blancos.

Ejemplo 23
Producción de clorhidrato de (E,Z)-3-[4-(3-dimetilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]acrilato de etilo [Compuesto 13]

60 Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el Ejemplo 16 usando el compuesto 2 obtenido en el Ejemplo 11 (3,05 g), dando 3,03 g (86 %) del compuesto citado en forma de cristales de una mezcla de forma E y forma Z.

65 Ejemplo 24
Producción de ácido (E,Z)-3-[4-(3-dimetilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]acrílico [Compuesto 14]

Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el Ejemplo 9 usando el compuesto 13 (1,92 g), dando 1,25 g (77 %) del compuesto citado en forma de cristales de una mezcla de forma E y forma Z.

Ejemplo 25

5 Producción de ácido (E)-[4-(3-dimetilaminopropiliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]carboxílico [Compuesto 15] (Compuesto de referencia) y ácido (Z)-[4-(3-dimetilaminopropiliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]carboxílico [Compuesto 16] (Compuesto de referencia)

10 Se separó la mezcla de forma E y forma Z de los compuestos citados (1,20 g), que se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en los Ejemplos 11, 12 y 13, en este orden, a partir de 2-bromo-9,10-dihidro-1-tiabenzof[f]azulen-4-ona, y se purificó mediante los mismos procedimientos que en el Ejemplo 5, dando 0,53 g (44 %) y 0,28 g (23 %) del compuesto 15 y el compuesto 16, respectivamente, en forma de cristales blancos.

Ejemplo 26

15 Producción de clorhidrato del ácido (E)-[4-(3-dimetilaminopropiliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]acético [Compuesto 17] (Compuesto de referencia) y clorhidrato del ácido (Z)-[4-(3-dimetilaminopropiliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]acético [Compuesto 18] (Compuesto de referencia)

20 Se conformó en un sólido con dietiléter un producto oleoso, una mezcla de forma E o forma Z de los compuestos citados en estado libre, que se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en los Ejemplos 3 y 4, en este orden, usando (E,Z)-[3-(2-bromo-9,10-dihidro-1-tiabenzof[f]azulen-4-iliden)propil]dimetilamina (6,0 g). Se recristalizó la mezcla de forma E y forma Z obtenida con una solución mezclada de acetato de etilo-etanol, dando 1,02 g (18 %) de ácido (E)-[4-(3-dimetilaminopropiliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]acético. Se separó el residuo que se obtuvo mediante separación por destilación de los disolventes del filtrado después de la recristalización y se purificó mediante los mismos procedimientos que en el Ejemplo 5, dando 0,25 g (4 %) de ácido (Z)-[4-(3-dimetilaminopropiliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]acético en forma de un producto oleoso. Posteriormente, se llevaron a cabo los mismos procedimientos que el procedimiento para preparar un clorhidrato en el Ejemplo 11 usando cada uno de los compuestos separados y purificados, dando 0,80 g (73 %) y 0,21 g (75 %) del compuesto 17 y del compuesto 18, respectivamente, en forma de cristales blancos.

30 Ejemplo 27
Producción de clorhidrato de (E,Z)-2-[4-(3-dimetilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]-2-metilpropionato de etilo [Compuesto 21]

35 Se enfrió con hielo dicitohexilamina (1,45 g) en atmósfera de argón y se añadió gota a gota a la misma una solución de n-butil-litio/hexano 1,6 mol/l (5,0 ml). Se añadió gota a gota isobutirato de etilo (0,9 ml) a la solución y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadieron a la misma Pd(dba)₂ (0,26 g), solución de P(t-Bu)₃-hexano al 10 % (1,0 ml) y (E,Z)-[3-(6-bromo-10H-9-oxo-3-tiabenzof[f]azulen-4-iliden)propil]dimetilamina (1,60 g), se calentó la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después de ello se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se separaron por destilación los disolventes a presión reducida y se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo= 19:1). Posteriormente, se llevaron a cabo los mismos procedimientos que el procedimiento para preparar un clorhidrato en el Ejemplo 11, dando 1,24 g (65 %) del compuesto citado en forma de cristales de una mezcla de forma E y forma Z.

Ejemplo 28

50 Producción de ácido (E,Z)-2-[4-(3-dimetilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]-2-metilpropiónico [Compuesto 22]

Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el Ejemplo 9 usando el compuesto 21 (0,98 g), dando 0,32 g (39 %) del compuesto citado en forma de cristales de una mezcla de forma E y forma Z.

Ejemplo 29

55 Producción de ácido (E,Z)-2-[4-(3-dimetilaminopropiliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]-2-metilpropiónico [Compuesto 23] (Compuesto de referencia)

60 Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el Ejemplo 9 usando (E,Z)-2-[4-(3-dimetilaminopropiliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]-2-metilpropionato de etilo (1,03 g), que se obtuvo mediante una reacción que usa un catalizador de paladio mediante los mismos procedimientos que en el Ejemplo 27, a partir de (E,Z)-[3-(2-bromo-9,10-dihidro-1-tiabenzof[f]azulen-4-iliden)propil]dimetilamina, dando 0,32 g (33 %) del compuesto citado en forma de cristales de una mezcla de forma E y forma Z.

Ejemplo 30

65 Producción de clorhidrato de (E,Z)-2-[4-(3-dimetilaminopropiliden)-10-oxo-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]-2-metilpropionato de etilo [Compuesto 24] (Compuesto de referencia)

Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el Ejemplo 27 usando 2-bromo-4-ciclopropil-10-metoxi-4H-1-tiabenzof[f]azulen-4-ol (3,20 g), que se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en el Ejemplo 6, a partir de 2-bromo-10-metoxi-1-tiabenzof[f]azulen-4-ona, dando 1,78 g (50 %) de (2-ciclopropil-4-hidroxi-10-metoxi-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il)-2-metilpropionato de etilo en forma de un producto oleoso de una mezcla de forma E y forma Z. Posteriormente, se llevaron a cabo los mismos procedimientos que el procedimiento para preparar un clorhidrato en el Ejemplo 11, dando 0,67 g (33 %) del compuesto citado en forma de un sólido amorfo de una mezcla de forma E y forma Z.

10 Ejemplo 31

Producción de ácido (E)-{2-metil-2-[4-(3-metilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]}propiónico [Compuesto 25]

15 Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el Ejemplo 9 en el compuesto que se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en el Ejemplo 27 (2,74 g), a partir de (E,Z)-[3-(6-bromo-10H-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-4-iliden)propil]metilamina, dando 1,68 g (66 %) del compuesto citado en forma de una mezcla de forma E y forma Z. Se usó esta mezcla isomérica y se separó y purificó mediante los mismos procedimientos que en el Ejemplo 5, dando 0,60 g (34 %) del compuesto citado.

20 Ejemplo 32

Producción de ácido (Z)-[4-(3-dimetilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-1-tiabenzof[f]azulen-6-il]acético [Compuesto 28] y ácido (E)-[4-(3-dimetilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-1-tiabenzof[f]azulen-6-il]acético [Compuesto 29]

25 Se separó la mezcla de forma E y forma Z de los compuestos citados (1,63 g), que se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en los Ejemplos 11 y 9, en este orden, a partir de (4-oxo-4,10-dihidro-9-1-tiabenzof[f]azulen-6-il)acetato de metilo y se purificó mediante los mismos procedimientos que en el Ejemplo 5, dando 0,39 g (23 %) y 0,58 g (36 %) del compuesto 28 y el compuesto 29, respectivamente, en forma de cristales blancos.

30 Ejemplo 33

Producción de ácido (E)-[4-(3-etilmetilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]acético [Compuesto 30] y ácido (Z)-[4-(3-etilmetilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]acético [Compuesto 31]

35 Se separó la mezcla de forma E y forma Z de los compuestos citados (1,00 g), que se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en los Ejemplos 8 y 9, en este orden, a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y N-etilmetilamina y se purificó mediante los mismos procedimientos que en el Ejemplo 5, dando 0,21 g (21 %) y 0,09 g (9 %) del compuesto 30 y el compuesto 31, respectivamente, en forma de cristales blancos.

40 Ejemplo 34

Producción de ácido (E)-[4-[3-(morfolin-4-il)propiliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]acético [Compuesto 32] y ácido (Z)-[4-[3-(morfolin-4-il)propiliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]acético [Compuesto 33]

45 Se separó la mezcla de forma E y forma Z de los compuestos citados (1,52 g), que se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en los Ejemplos 8 y 9, en este orden, a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y morfolina, y se purificó mediante los mismos procedimientos que en el Ejemplo 5, dando 0,42 g (28 %) y 0,15 g (10 %) del compuesto 32 y el compuesto 33, respectivamente, en forma de cristales blancos.

50 Ejemplo 35

Producción de ácido (E)-[4-[3-(piperidin-1-il)propiliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]acético [Compuesto 34] y ácido (Z)-[4-[3-(piperidin-1-il)propiliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]acético [Compuesto 35]

55 Se separó la mezcla de forma E y forma Z de los compuestos citados (1,25 g), que se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en los Ejemplos 8 y 9, en este orden, a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y piperidina, y se purificó mediante los mismos procedimientos que en el Ejemplo 5, dando 0,70 g (56 %) y 0,08 g (6 %) del compuesto 34 y el compuesto 35, respectivamente, en forma de cristales blancos.

60 Ejemplo 36

Producción de ácido (E)-4-[4-[3-(pirrolidin-1-il)propiliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]butírico [Compuesto 36] y ácido (Z)-4-[4-[3-(pirrolidin-1-il)propiliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]butírico [Compuesto 37]

65 Se separó la mezcla de forma E y forma Z de los compuestos citados (1,31 g), que se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en los Ejemplos 6, 7, 8 y 9, en este orden, a partir de 4-(4-oxo-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il)butirato de metilo, y se purificó mediante los mismos procedimientos que en el Ejemplo 5, dando 0,60 g (46 %) y 0,16 g (12 %) del compuesto 36 y el compuesto 37, respectivamente, en forma de sólidos

amorfos.

Ejemplo 37

Producción de ácido (E)-[4-(3-etilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]acético [Compuesto 38] y ácido (Z)-[4-(3-etilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]acético [Compuesto 39]

Se separó la mezcla de forma E y forma Z de los compuestos citados (0,66 g), que se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en los Ejemplos 8 y 9, en este orden, a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y clorhidrato de etilamina, y se purificó mediante los mismos procedimientos que en el Ejemplo 5, dando 0,46 g (70 %) y 0,08 g (12 %) del compuesto 38 y el compuesto 39, respectivamente, en forma de cristales blancos.

Ejemplo 38

Producción de ácido (E)-[4-(3-bencilmetilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]acético [Compuesto 40] y ácido (Z)-[4-(3-bencilmetilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]acético [Compuesto 41]

Se separó la mezcla de forma E y forma Z de los compuestos citados (1,54 g), que se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en los Ejemplos 8 y 9, en este orden, a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y *N*-bencilmetilamina, y se purificó mediante los mismos procedimientos que en el Ejemplo 5, dando 0,65 g (42 %) y 0,10 g (6 %) del compuesto 40 y el compuesto 41, respectivamente, en forma de cristales blancos.

Ejemplo 39

Producción de ácido (E)-[4-(3-bencilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]acético [Compuesto 42] y ácido (Z)-[4-(3-bencilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]acético [Compuesto 43]

Se separó la mezcla de forma E y forma Z de los compuestos citados (1,51 g), que se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en los Ejemplos 8 y 9, en este orden, a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y bencilamina, y se purificó mediante los mismos procedimientos que en el Ejemplo 5, dando 0,62 g (41 %) del compuesto 42 en forma de un sólido amorfo y 0,23 g (15 %) del compuesto 43 en forma de cristales blancos.

Ejemplo 40

Producción de ácido (E)-[4-(3-ciclopentilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]acético [Compuesto 44] y ácido (Z)-[4-(3-ciclopentilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]acético [Compuesto 45]

Se separó la mezcla de forma E y forma Z de los compuestos citados (1,00 g), que se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en los Ejemplos 8 y 9, en este orden, a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y ciclopentilamina, y se purificó mediante los mismos procedimientos que en el Ejemplo 5, dando 0,54 g (54 %) y 0,10 g (10 %) del compuesto 44 y el compuesto 45, respectivamente, en forma de cristales blancos.

Ejemplo 41

Producción de ácido (E)-[4-(3-isopropilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]acético [Compuesto 46] y (Z)-[4-(3-isopropilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]acético [Compuesto 47]

Se separó la mezcla de forma E y forma Z de los compuestos citados (2,02 g), que se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en los Ejemplos 8 y 9, en este orden, a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 e isopropilamina, y se purificó mediante los mismos procedimientos que en el Ejemplo 5, dando 0,38 g (19 %) y 0,05 g (2 %) del compuesto 46 y el compuesto 47, respectivamente, en forma de cristales blancos.

Ejemplo 42

Producción de ácido (E)-3-[4-(3-dimetilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]propiónico [Compuesto 48] y ácido (Z)-3-[4-(3-dimetilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]propiónico [Compuesto 49]

Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en los Ejemplos 6 y 7 a partir de 3-(4-oxo-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il)propionato de metilo, dando (E,Z)-3-[4-(3-bromopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]propionato de metilo. Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en los ejemplos 8 y 9, en este orden, usando esta mezcla de forma E y forma Z y clorhidrato de dimetilamina, dando una mezcla de forma E y forma Z de los compuestos citados (1,32 g), y se separó y purificó la mezcla obtenida mediante los mismos procedimientos que en el Ejemplo 5, dando 0,33 g (25 %) del compuesto 48 en forma de un sólido amorfo y 0,06 g (5 %) del compuesto 49 en forma de cristales blancos.

Ejemplo 43

Producción de ácido (E)-[4-[3-(4-metilpiperadin-1-il)propiliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]acético [Compuesto 50] y ácido (Z)-[4-[3-(4-metilpiperadin-1-il)propiliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]acético

[Compuesto 51]

Se separó la mezcla de forma E y forma Z de los compuestos citados (0,61 g), que se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en los Ejemplos 8 y 9, en este orden, a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y 1-metilpiperadina, y se purificó mediante los mismos procedimientos que en el Ejemplo 5, dando 0,25 g (41 %) y 0,03 g (5 %) del compuesto 50 y el compuesto 51, respectivamente, en forma de cristales blancos.

Ejemplo 44

Producción de ácido (E)-3-[4-[3-(pirrolidin-1-il)propiliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]propiónico [Compuesto 52] y ácido (Z)-3-[4-[3-(pirrolidin-1-il)propiliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]propiónico [Compuesto 53]

Se separó la mezcla de forma E y forma Z de los compuestos citados (1,21 g), que se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en los Ejemplos 6, 7, 8 y 9, en este orden, a partir de 3-(4-oxo-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il)propionato de metilo, y se purificó mediante los mismos procedimientos que en el Ejemplo 5, dando 0,33 g (27 %) del compuesto 52 en forma de cristales blancos y 0,06 g (5 %) del compuesto 53 en forma de un sólido amorfo.

Ejemplo 45

Producción de ácido (E)-{4-[3-(4-fenilpiperadin-1-il)propiliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}acético [Compuesto 54] y ácido (Z)-{4-[3-(4-fenilpiperadin-1-il)propiliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}acético [Compuesto 55]

Se separó la mezcla de forma E y forma Z de los compuestos citados (1,08 g), que se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en los Ejemplos 8 y 9, en este orden, a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y 1-fenilpiperadina, y se purificó mediante los mismos procedimientos que en el Ejemplo 5, dando 0,11 g (10 %) y 0,05 g (5 %) del compuesto 54 y el compuesto 55, respectivamente, en forma de cristales blancos.

Ejemplo 46

Producción de clorhidrato del ácido (E)-3-[4-(3-dimetilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-1-tiabenzof[f]azulen-6-il]propiónico [Compuesto 56] y clorhidrato del ácido (Z)-3-[4-(3-dimetilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-1-tiabenzof[f]azulen-6-il]propiónico [Compuesto 57]

Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en los Ejemplos 6 y 7 a partir de 3-(4-oxo-4,10-dihidro-9-oxa-1-tiabenzof[f]azulen-6-il)propionato de metilo, dando (E,Z)-3-[4-(3-bromopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-1-tiabenzof[f]azulen-6-il]propionato de metilo. Se separó la mezcla de forma E y forma Z de los compuestos citados (0,89 g), que se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en los Ejemplos 8 y 9, en este orden, a partir de esta mezcla de forma E y forma Z y clorhidrato de dimetilamina, y se purificó mediante los mismos procedimientos que en el Ejemplo 5, dando el compuesto 56 y el compuesto 57, que son sólidos amorfos, en estado libre. A continuación, se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el procedimiento para preparar un clorhidrato del Ejemplo 11, dando 0,10 g (11 %) y 0,08 g (9 %) del compuesto 56 y el compuesto 57, respectivamente, en forma de cristales blancos.

Ejemplo 47

Producción de ácido (E)-3-[4-[3-(pirrolidin-1-il)propiliden]-4,10-dihidro-9-oxa-1-tiabenzof[f]azulen-6-il]propiónico [Compuesto 58] y ácido (Z)-3-[4-[3-(pirrolidin-1-il)propiliden]-4,10-dihidro-9-oxa-1-tiabenzof[f]azulen-6-il]propiónico [Compuesto 59]

Se separó la mezcla de forma E y forma Z de los compuestos citados (1,20 g), que se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en los Ejemplos 6, 7, 8 y 9, en este orden, a partir de 3-(4-oxo-4,10-dihidro-9-oxa-1-tiabenzof[f]azulen-6-il)propionato de metilo, y se purificó mediante los mismos procedimientos que en el Ejemplo 5, dando 0,37 g (31 %) y 0,22 g (18 %) del compuesto 58 y el compuesto 59, respectivamente en forma de sólidos amorfos.

Ejemplo 48

Producción de ácido (E)-4-[4-(3-dimetilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]butírico [Compuesto 60] y ácido (Z)-4-[4-(3-dimetilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]butírico [Compuesto 61]

Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en los Ejemplos 6 y 7 a partir de 4-(4-oxo-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il)butirato de metilo, dando (E,Z)-4-[4-(3-bromopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]butirato de metilo. Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en los Ejemplos 8 y 9, en este orden, usando esta mezcla de forma E y forma Z y clorhidrato de dimetilamina, dando una mezcla de forma E y forma Z de los compuestos citados (1,52 g), y se separó y purificó la mezcla obtenida mediante los mismos procedimientos que en el Ejemplo 5, dando 0,33 g (22 %) del compuesto 60 en forma de cristales blancos y 0,09 g (6 %) del compuesto 61 en forma de un sólido amorfo.

Ejemplo 49

Producción de ácido (E)-{4-[3-(4-oxopiperidin-1-il)propiliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}acético [Compuesto 62] y ácido (Z)-{4-[3-(4-oxopiperidin-1-il)propiliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}acético [Compuesto 63]

Se separó la mezcla de forma E y forma Z de los compuestos citados (0,60 g), que se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en los Ejemplos 8 y 9, en este orden, a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 y 4-piperidona, y se purificó mediante los mismos procedimientos que en el Ejemplo 5, dando 0,28 g (47 %) y 0,10 g (17 %) del compuesto 62 y el compuesto 63, respectivamente, en forma de cristales blancos.

Ejemplo 50

Producción de ácido (E)-{4-(3-dimetilaminopropiliden)-9,10-dihidro-4H-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}acético [Compuesto 64] (Compuesto de referencia) y clorhidrato del ácido (Z)-{4-(3-dimetilaminopropiliden)-9,10-dihidro-4H-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}acético [Compuesto 65] (Compuesto de referencia)

Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en los Ejemplos 6 y 7 a partir de (4-oxo-9,10-dihidro-4H-3-tiabenzof[f]azulen-6-il)acetato de etilo, dando (E,Z)-{4-(3-bromopropiliden)-9,10-dihidro-4H-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}acetato de etilo. Se separó una mezcla de forma E y forma Z de los compuestos citados (0,91 g), que se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en los Ejemplos 8 y 9, en este orden, usando esta mezcla de forma E y forma Z y una solución de dimetilamina acuosa al 50 %, y se purificó mediante los mismos procedimientos que en el Ejemplo 5, dando 0,35 g (38 %) del compuesto 64 en forma de cristales blancos y 0,20 g (22 %) del compuesto 65 en estado libre en forma de un sólido amorfo. Se usaron los mismos procedimientos que en el procedimiento para preparar un clorhidrato del Ejemplo 11 a partir del compuesto 65 en estado libre, dando 0,15 g (68 %) del compuesto citado en forma de cristales blancos.

Ejemplo 51

Producción de diformiato del ácido (E)-{4-[3-([1,4']bipiperidin-1'-il)propiliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}acético [Compuesto 66] y diformiato del ácido (Z)-{4-[3-([1,4']bipiperidin-1'-il)propiliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}acético [Compuesto 67]

Se separó la mezcla de forma E y forma Z de los compuestos citados (0,83 g), que se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en los Ejemplos 8 y 9, en este orden, usando los compuestos obtenidos en el Ejemplo 7 y 4-piperidinopiperidina, y se purificó mediante los mismos procedimientos que en el Ejemplo 5, dando 0,44 g (53 %) y 0,14 g (16 %) del compuesto 66 y el compuesto 67, respectivamente, en forma de sólidos amorfos.

Ejemplo 52

Producción de ácido (E,Z)-{4-[3-(tiomorfolin-4-il)propiliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}acético [Compuesto 68]

Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en los Ejemplos 8 y 9, en este orden, a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo 7 (2,00 g) y tiomorfolina, dando 0,83 g (37 %) del compuesto citado en forma de cristales de una mezcla de forma E y forma Z.

Ejemplo 53

Producción de ácido (E,Z)-2-metil-2-{4-[3-(pirrolidin-1-il)propiliden]-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il}propiónico [Compuesto 69] (Compuesto de referencia)

Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en los Ejemplos 27 y 9, en este orden, usando (E,Z)-1-[3-(6-bromo-9,10-dihidro-3-tiabenzof[f]azulen-4-iliden)propil]pirrolidina (3,01 g), que se obtuvo mediante los mismos procedimientos que en los Ejemplos 6, 7 y 8, en este orden, a partir de 6-bromo-9,10-dihidro-3-tiabenzof[f]azulen-4-ona, dando 1,53 g (51 %) del compuesto citado en forma de cristales de una mezcla de forma E y forma Z.

Ejemplo 54

Producción de clorhidrato del ácido (E)-{4-[3-(pirrolidin-1-il)propiliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}acético [Compuesto 70]

Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el procedimiento para preparar un clorhidrato del Ejemplo 11, usando el compuesto 26 (1,09 g) obtenido en el Ejemplo 10, dando 1,10 g (92 %) del compuesto citado en forma de cristales blancos.

Ejemplo 55

Producción de clorhidrato del ácido (Z)-{4-[3-(pirrolidin-1-il)propiliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}acético [Compuesto 71]

Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el procedimiento para preparar un clorhidrato del Ejemplo 11,

usando el compuesto 27 (0,31 g) obtenido en el Ejemplo 10, dando 0,31 g (90 %) del compuesto citado en forma de cristales blancos.

5 Se muestran en las Tablas 1 a 8 los datos de las propiedades de los compuestos de la presente invención producidos en los Ejemplos anteriores.

Tabla 1

N° compuesto	Propiedades
Compuesto 1*	P.f. 108 °C. (desc.). RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,16-1,25 (m, 3H), 1,99-2,66 (m, 10H), 2,94-3,02 (m, 4H), 4,02-4,18 (m, 2H), 5,73-6,12 (m, 1H), 6,38-6,45 (m, 1H), 7,12-7,48 (m, 6H).
Compuesto 2*	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,63-2,95 (m, 8H), 3,20-3,27 (m, 2H), 5,10-5,17 (m, 2H), 5,92-6,05 (m, 1H), 6,81-7,61 (m, 5H), 10,18-10,49 (m, 1H).
Compuesto 3	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,30-1,34 (m, 3H), 2,64-2,91 (m, 8H), 3,20-3,28 (m, 2H), 4,28-4,34 (m, 2H), 5,17-5,24 (m, 2H), 6,03-6,08 (m, 1H), 6,83-7,99 (m, 5H), 10,16-10,35 (m, 1H).
Compuesto 4	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,13-2,19 (m, 6H), 2,35-2,63 (m, 4H), 5,13-5,21 (m, 2H), 6,04-6,12 (m, 1H), 6,80-7,91 (m, 5H).
Compuesto 5*	P.f. 220 °C. (desc.). EM (EI): m/z 342 [M ⁺ + 1]. RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,50-3,45 (m, 14H), 5,50-5,92 (m, 1H), 6,83-6,86 (m, 1H), 7,15-7,33 (m, 4H), 10,17 (a, 1H), 12,53 (s a, 1H).
Compuesto 6*	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,22-1,25 (m, 3H), 2,50-3,25 (m, 14H), 4,14-4,18 (m, 2H), 5,59-6,14 (m, 2H), 7,18-7,51 (m, 5H), 7,68-7,79 (m, 1H), 10,10 (s a, 1H).
Compuesto 7*	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,02-3,22 (m, 14H), 5,65-6,04 (m, 2H), 7,14-7,68 (m, 6H).
Compuesto 8*	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,09-2,20 (m, 6H), 2,30-3,12 (m, 8H), 5,72-6,06 (m, 1H), 7,12-7,33 (m, 4H), 7,98-8,14 (m, 1H).
Compuesto 9*	EM (EI): m/z 371 [M ⁺ + 1], RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,30-3,51 (m, 18H), 4,69-4,83 (a, 1H), 5,57-6,00 (m, 1H), 7,14-7,34 (m, 4H), 7,79-7,83 (m, 1H), 8,39-8,72 (m, 1H), 9,99-10,05 (m, 1H).
Compuesto 10*	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,52-3,25 (m, 10H), 3,69-4,28 (m, 2H), 5,97-6,44 (m, 1H), 7,29-7,44 (m, 4H), 7,57-7,59 (m, 1H), 10,34 (s a, 1H).
Compuesto 11*	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,08-2,19 (m, 6H), 2,22-3,40 (m, 8H), 6,02-6,35 (m, 2H), 7,14-7,42 (m, 5H), 7,85-8,05 (m, 1H).
Compuesto 12*	EM (EI): m/z 371 [M ⁺ + 1]. RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,03 (s, 6H), 2,13-2,35 (m, 4H), 2,50-3,22 (m, 6H), 3,42-3,46 (m, 2H), 4,65 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 6,01-6,04 (m, 1H), 7,15-7,32 (m, 4H), 7,62 (s, 1H), 8,03-8,06 (m, 1H).

*Compuestos de referencia

10 Tabla 2

N° compuesto	Propiedades
Compuesto 13	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,24-1,27 (m, 3H), 2,66-3,39 (m, 10H), 4,16-4,21 (m, 2H), 5,13-5,20 (m, 2H), 6,02-6,05 (m, 1H), 6,60-7,81 (m, 7H), 10,12-10,53 (m, 1H).
Compuesto 14	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,20-2,25 (m, 6H), 2,41-2,68 (m, 4H), 5,11-5,17 (m, 2H), 6,01-6,09 (m, 1H), 6,46-6,53 (m, 1H), 6,80-7,72 (m, 6H).
Compuesto 15*	P.f. 154-156 °C. RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,32-2,35 (m, 8H), 2,83-3,20 (m, 6H), 6,05 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,15-7,36 (m, 5H).
Compuesto 16*	P.f. 160-163 °C. EM (EI): m/z 328 [M ⁺ + 1]. RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,46-3,09 (m, 14H), 5,52-5,55 (m, 1H), 7,14-7,29 (m, 5H).
Compuesto 17*	P.f. 218 °C.(desc.). EM (EI): m/z 342 [M ⁺ + 1]. RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,36-3,70 (m, 16H), 5,88-5,92 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,15-7,34 (m, 4H), 10,18 (a, 1H), 12,55 (s a, 1H).
Compuesto 18*	P.f. 242 °C.(desc.). EM (EI): m/z 342 [M ⁺ + 1]. RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,71-2,74 (m, 8H), 3,00-3,22 (m, 6H), 3,76 (s, 2H), 5,53 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,14-7,29 (m, 4H), 10,31 (s a, 1H), 12,56 (s a, 1H).
Compuesto 19	P.f. 182-184 °C. EM (EI): m/z 344 [M ⁺ + 1]. RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,12 (s, 6H), 2,35-2,39 (m, 4H), 3,55 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 6,03-6,06 (m, 1H), 6,77-6,78 (m, 1H), 7,09-7,11 (m, 1H), 7,19-7,32 (m, 3H).
Compuesto 20	P.f. 188-190 °C. EM (EI): m/z 344 [M ⁺ + 1]. RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,19 (s, 6H), 2,46-2,68 (m, 4H), 3,53 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 5,85 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,89-6,98 (m, 2H), 7,13-7,15 (m, 2H), 7,52-7,53 (m, 1H).
Compuesto 21	EM (EI): m/z 400 [M ⁺ + 1]. RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,11-1,15 (m, 3H), 1,49-1,52 (m, 6H), 2,63-3,27 (m, 10H), 4,05-4,10 (m, 2H), 5,08-5,15 (m, 2H), 5,80-6,03 (m, 1H), 6,80-7,61 (m, 5H), 10,33-10,52 (m, 1H).
Compuesto 22	EM (EI): m/z 372 [M ⁺ + 1]. RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,44-1,46 (m, 6H), 2,22-2,67 (m, 10H), 5,06-5,12 (m, 2H), 5,82-6,06 (m, 1H), 6,78-7,53 (m, 5H).
Compuesto	EM (EI): m/z 370 [M ⁺ + 1]. RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,48-1,52 (m, 6H), 2,05-3,08 (m, 14H), 5,56-5,96

23*	(m, 1H), 6,98-6,77 (m, 1H), 7,11-7,29 (m, 4H).
-----	--

*Compuestos de referencia

Tabla 3

Nº compuesto	Propiedades
Compuesto 24*	EM (EI): m/z 412 [M ⁺ + 1]. RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,14-1,19 (m, 3H), 1,59-1,62 (m, 6H), 2,50-3,39 (m, 10H), 3,66-3,72 (m, 1H), 4,07-4,11 (m, 2H), 4,23-4,26 (m, 1H), 5,93-6,34 (m, 1H), 7,20-7,43 (m, 5H), 9,87-9,93 (m, 1H).
Compuesto 25	P.f. 218 °C.(desc.). EM (EI): m/z 357 [M ⁺]. RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,38 (s, 6H), 2,36-2,42 (m, 2H), 2,91-2,95 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 6,01 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 6,81-6,82 (m, 1H), 7,06-7,37 (m, 4H).
Compuesto 26	P.f. 225-227 °C. EM (EI): m/z 370 [M ⁺ + 1]. RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,15-1,19 (m, 4H), 2,39-2,59 (m, 8H), 3,54 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 6,03-6,07 (m, 1H), 6,77-6,69 (m, 1H), 7,09-7,32 (m, 4H).
Compuesto 27	P.f. 203-205 °C. EM (EI): m/z 370 [M ⁺ + 1]. RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,6-1,69 (m, 4H), 2,49-2,71 (m, 8H), 3,60 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 5,84-5,88 (m, 1H), 6,89-7,16 (m, 4H), 7,52-7,54 (m, 1H).
Compuesto 28	P.f. 168-170 °C. RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,12 (s, 6H), 2,34-2,39 (m, 4H), 3,54 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,07 (t, J= 7,1 Hz, 1H), 7,07-7,19 (m, 4H), 7,39-7,41 (m, 1H).
Compuesto 29	P.f. 176-179 °C. RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,17 (s, 6H), 2,40-2,46 (m, 4H), 3,50 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 5,88-5,91 (m, 1H), 6,84-6,86 (m, 1H), 7,08-7,17 (m, 3H), 7,49-7,50 (m, 1H).
Compuesto 30	P.f. 179-180 °C. RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 0,96 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,35-2,39 (m, 4H), 2,45-2,50 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 6,04-6,07 (m, 1H), 6,77-6,78 (m, 1H), 7,09-7,32 (m, 4H).
Compuesto 31	P.f. 181-182 °C. RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 0,98 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,39 (c, J= 7,1 Hz, 2H), 2,50-2,67 (m, 4H), 3,52 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 5,85 (t, J= 7,2 Hz, 1H), 6,89-7,15 (m, 4H), 7,52-7,53 (m, 1H).
Compuesto 32	P.f. 172-174 °C. RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,30-2,40 (m, 8H), 3,52-3,58 (m, 6H), 5,05 (s, 2H), 6,05-6,07 (m, 1H), 6,77-6,78 (m, 1H), 7,10-7,32 (m, 4H).
Compuesto 33	P.f. 193-194 °C. RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,37-2,70 (m, 8H), 3,53-3,57 (m, 6H), 5,12 (s, 2H), 5,86 (t, J= 7,4 Hz, 1H), 6,89-7,16 (m, 4H), 7,52-7,53 (m, 1H).

*Compuesto de referencia

5

Tabla 4

Nº compuesto	Propiedades
Compuesto 34	P.f. 138-140 °C. RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,35-1,50 (m, 6H), 2,38-2,50 (m, 8H), 3,55 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 6,01-6,05 (m, 1H), 6,77-6,79 (m, 1H), 7,09-7,32 (m, 4H).
Compuesto 35	P.f. 180-181 °C. RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,36-1,49 (m, 6H), 2,37-2,69 (m, 8H), 3,52 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 5,84 (t, J= 7,4 Hz, 1H), 6,89-7,15 (m, 4H), 7,52-7,53 (m, 1H).
Compuesto 36	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,70-1,80 (m, 6H), 2,13-2,16 (m, 2H), 2,41-2,71 (m, 10H), 5,04 (s, 2H), 6,03 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 6,77-6,78 (m, 1H), 7,08-7,32 (m, 4H).
Compuesto 37	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,65-1,78 (m, 6H), 2,20-2,22 (m, 2H), 2,49-2,71 (m, 10H), 5,11 (s, 2H), 5,85-5,88 (m, 1H), 6,88-7,09 (m, 4H), 7,52-7,53 (m, 1H).
Compuesto 38	P.f. 200-202 °C. RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,12 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 2,43-2,50 (m, 2H), 2,80 (c, J= 7,2 Hz, 2H), 2,90-2,94 (m, 2H), 3,41 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 6,03 (t, J= 7,7 Hz, 1H), 6,79-6,81 (m, 1H), 7,04-7,35 (m, 4H).
Compuesto 39	P.f. 256-258 °C. RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,03 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 2,50-2,79 (m, 6H), 3,50 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 5,85-5,88 (m, 1H), 6,88-7,18 (m, 4H), 7,52-7,54 (m, 1H).
Compuesto 40	P.f. 92-94 °C. RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,10 (s, 3H), 2,36-2,50 (m, 4H), 3,47 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 5,06 (s, 2H), 6,07 (t, J= 7,1 Hz, 1H), 6,77-6,79 (m, 1H), 7,10-7,33 (m, 9H).
Compuesto 41	P.f. 98-99 °C. RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,19 (s, 3H), 2,63-2,72 (m, 4H), 3,52-3,54 (m, 4H), 5,11 (s, 2H), 5,86 (t, J= 7,2 Hz, 1H), 6,88-6,99 (m, 2H), 7,14-7,31 (m, 7H), 7,51-7,52 (m, 1H).

Tabla 5

Nº compuesto	Propiedades
Compuesto 42	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,38-2,45 (m, 2H), 2,69 (t, J= 7,0 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 6,08 (t, J= 7,4 Hz, 1H), 6,79 (d, J= 5,1 Hz, 1H), 7,10 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 7,18-7,7 (m, 3H), 7,27-7,26 (m, 5H).
Compuesto 43	P.f. 221 °C.(desc.). RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,62-2,76 (m, 4H), 3,50 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 5,88 (t, J= 6,6 Hz, 1H), 6,88 (d, J= 5,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,18-7,36 (m, 5H), 7,51 (d, J= 5,0 Hz, 1H).
Compuesto 44	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,48-1,53 (m, 4H), 1,63-1,68 (m, 1H), 1,85-1,87 (m, 1H), 2,49-2,52 (m, 2H), 2,93-2,96 (m, 2H), 3,29-3,31 (m, 1H), 3,47 (s, 2H), 5,06 (s, 2H), 6,04 (t, J= 7,3 Hz, 1H), 6,79 (d, J= 5,2 Hz, 1H), 7,08 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,18-7,22 (m, 2H), 7,34 (d, J= 5,2 Hz, 1H).
Compuesto	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,31-1,33 (m, 2H), 1,44-1,45 (m, 2H), 1,58-1,60 (m, 2H), 1,71-1,74 (m, 2H),

ES 2 561 227 T3

45	2,64-2,73 (m, 4H), 3,04-3,07 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 5,12 (m, 2H), 5,86 (t, J= 7,1 Hz, 1H), 6,88 (d, J= 5,2 Hz, 1H), 6,96 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,12-7,17 (m, 2H), 7,52 (d, J= 5,2 Hz, 1H).
Compuesto 46	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,14 (d, J= 6,2 Hz, 1H), 2,38-2,45 (m, 2H), 2,89 (t, J= 8,0 Hz, 2H), 3,01-3,08 (m, 1H), 3,36 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 6,04 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 6,80 (d, J= 5,1 Hz, 1H), 7,02-7,14 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,35 (d, J= 5,1 Hz, 1H).
Compuesto 47	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,05 (d, J= 6,2 Hz, 6H), 2,63-2,98 (m, 5H), 3,49 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 5,85 (t, J= 7,2 Hz, 1H), 6,90 (d, J= 5,2 Hz, 1H), 6,97 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 7,12-7,19 (m, 2H), 7,55 (d, J= 5,0 Hz, 1H).
Compuesto 48	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,35-2,44 (m, 10H), 2,72-2,75 (m, 2H), 2,80-2,81 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 5,96 (t, J= 7,8 Hz, 1H), 6,77 (d, J= 5,3 Hz, 1H), 7,07 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,15-7,17 (m, 2H), 7,31 (d, J= 5,3 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H).
Compuesto 49	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,20 (s, 6H), 2,47-4,52 (m, 4H), 2,64-2,69 (m, 2H), 2,76-2,79 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 5,84 (t, J= 7,1 Hz, 1H), 6,87 (d, J= 5,1 Hz, 1H), 6,94 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,11-7,14 (m, 2H), 7,51 (d, J= 5,1 Hz, 1H).

Tabla 6

Nº compuesto	Propiedades
Compuesto 50	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,99 (s, 3H), 2,17-2,41 (m, 12H), 3,57 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 6,04 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 6,77 (d, J= 4,9 Hz, 1H), 7,10-7,12 (m, 1H), 7,20-7,22 (m, 2H), 7,31-7,32 (m, 1H).
Compuesto 51	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,15 (s, 3H), 2,30-2,49 (m, 10H), 2,65-2,66 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 5,82-5,85 (m, 1H), 6,89 (d, J= 4,6 Hz, 1H), 6,97 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 7,10-7,15 (m, 2H), 7,52 (d, J= 4,6 Hz, 1H).
Compuesto 52	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,70-1,83 (m, 4H), 2,22-2,30 (m, 2H), 2,41-2,50 (m, 2H), 2,75-2,80 (m, 2H), 2,84-3,00 (m, 6H), 5,02 (s, 2H), 5,94 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 6,78 (d, J= 5,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,33 (d, J= 5,0 Hz, 1H).
Compuesto 53	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,62-1,75 (m, 4H), 2,50-2,80 (m, 12H), 5,10 (s, 2H), 5,86 (t, J= 6,6 Hz, 1H), 6,88 (d, J= 5,0 Hz, 1H), 6,91 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,10-7,15 (m, 2H), 7,52 (d, J= 5,0 Hz, 1H).
Compuesto 54	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,39-2,55 (m, 8H), 3,06-3,12 (m, 4H), 3,59 (s, 2H), 5,06 (s, 2H), 6,08 (t, J= 7,2 Hz, 1H), 6,73-6,79 (m, 2H), 6,90 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,12 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,16-7,24 (m, 4H), 7,32 (d, J= 5,2 Hz, 1H).
Compuesto 55	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,50-2,76 (m, 8H), 3,08-3,14 (m, 4H), 3,53 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 5,88 (t, J= 7,3 Hz, 1H), 6,76 (dd, J= 7,2, 7,2 Hz, 1H), 6,90-6,92 (m, 3H), 6,97 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,13-7,25 (m, 4H), 7,54 (d, J= 5,0 Hz, 1H).
Compuesto 56	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,50-2,91 (m, 12H), 3,16-3,21 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,02-6,08 (m, 1H), 7,08-7,22 (m, 4H), 7,41-7,47 (m, 1H), 10,02 (s a, 1H), 12,13 (s, 1H).
Compuesto 57	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,50-2,54 (m, 2H), 2,62-2,77 (m, 10H), 3,18-3,26 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 5,86 (t, J= 7,0 Hz, 1H), 6,85 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 7,05-7,20 (m, 3H), 7,53 (d, J= 5,0 Hz, 1H), 10,25 (s a, 1H), 12,12 (s, 1H).
Compuesto 58	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,75-1,86 (m, 4H), 2,20-2,315 (m, 2H), 2,42-2,50 (m, 2H), 2,70-2,81 (m, 2H), 2,93-3,00 (m, 6H), 5,14 (s, 2H), 5,98 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 7,02-7,21 (m, 4H), 7,41 (d, J= 5,0 Hz, 1H).

Tabla 7

Nº compuesto	Propiedades
Compuesto 59	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,63-1,75 (m, 4H), 2,45-2,70 (m, 6H), 2,72-2,78 (m, 4H), 5,22 (s, 2H), 5,91 (t, J= 7,3 Hz, 1H), 6,81-6,83 (m, 1H), 7,04-7,22 (m, 3H), 7,49 (d, J= 5,0 Hz, 1H).
Compuesto 60	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,71-1,82 (m, 2H), 2,16-2,25 (m, 8H), 2,39 (d, J= 7,0 Hz, 2H), 2,42-2,55 (m, 2H), 2,60 (t, J= 7,5 Hz, 2H), 5,04 (s, 2H), 6,03 (t, J= 7,2 Hz, 1H), 6,77 (d, J= 5,0 Hz, 1H), 7,07-7,13 (m, 2H), 7,16 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 7,31 (d, J= 5,0 Hz, 1H).
Compuesto 61	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,73-1,80 (m, 2H), 2,14-2,23 (m, 8H), 2,41-2,50 (m, 2H), 2,52-2,56 (m, 2H), 2,67 (t, J= 7,2 Hz, 2H), 5,11 (s, 2H), 5,84 (t, J= 7,2 Hz, 1H), 6,88 (d, J= 5,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,07-7,10 (m, 2H), 7,52 (d, J= 5,0 Hz, 1H).
Compuesto 62	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,28-2,30 (m, 4H), 2,41-2,45 (m, 3H), 2,55-2,58 (m, 2H), 2,63-2,66 (m, 3H), 3,58 (s, 2H), 5,06 (s, 2H), 6,09 (t, J= 7,4 Hz, 1H), 6,78 (d, J= 5,2 Hz, 1H), 7,12 (t, J= 4,2 Hz, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,32 (d, J= 5,1 Hz, 1H).
Compuesto 63	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,31-2,38 (m, 4H), 2,65-2,72 (m, 8H), 3,53 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 5,88-5,60 (m, 1H), 6,89-6,91 (m, 1H), 6,97-6,98 (m, 1H), 7,12-7,17 (m, 2H), 7,52-7,53 (m, 1H).
Compuesto 64*	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,07 (s, 6H), 2,11-2,42 (m, 4H), 2,50-3,22 (m, 4H), 3,51 (s, 2H), 5,99 (t, J= 6,6 Hz, 1H), 6,75 (d, J= 5,0 Hz, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,12 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,20-7,26 (m, 2H).
Compuesto 65*	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,75 (s, 6H), 2,85-3,01 (m, 4H), 3,25-3,52 (m, 4H), 3,53 (s, 2H), 5,58-5,67 (m, 1H), 6,80-6,83 (m, 1H), 7,0-7,25 (m, 3H), 7,42-7,61 (m, 1H), 10,19 (s a, 1H), 12,31 (s, 1H).
Compuesto 66	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,41-1,55 (m, 8H), 1,69-1,74 (m, 2H), 1,91-1,95 (m, 2H), 2,37-2,39 (m, 4H), 2,58-2,68 (m, 4H), 2,88-2,90 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 6,03 (t, J= 7,2 Hz, 1H), 6,77 (d, J=

	5,2 Hz, 1H), 7,10 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,19-7,21 (m, 2H), 7,30 (d, J= 5,2 Hz, 1H), 8,23 (s a, 2H).
Compuesto 67	RMN- ¹ H (D ₂ O) δ: 1,41-2,01 (m, 8H), 2,31-2,33 (m, 2H), 2,82-3,25 (m, 8H), 3,40-3,69 (m, 7H), 5,09 (s, 2H), 5,75-5,79 (m, 1H), 6,79-6,81 (m, 1H), 7,02-7,03 (m, 1H), 7,11-7,19 (m, 2H), 7,39-7,41 (m, 1H), 8,63 (s a, 2H).

*Compuestos de referencia

Tabla 8

N° compuesto	Propiedades
Compuesto 68	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,32-2,68 (m, 12H), 5,03-5,14 (m, 2H), 5,78-6,03 (m 1H), 6,76-7,82 (m, 5H).
Compuesto 69*	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,46 (s, 6H), 1,61-1,69 (m, 4H), 2,22-3,19 (m, 12H), 5,56-5,94 (m, 1H), 6,66-6,78 (m, 1H), 7,10-7,29 (m, 4H).
Compuesto 70	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,82-2,00 (m, 4H), 2,58-2,66 (m, 2H), 3,12-3,18 (m, 4H), 3,15-3,23 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 6,01 (t, J= 7,4 Hz, 1H), 6,80 (d, J= 5,2 Hz, 1H), 7,13 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,20-7,58 (m, 2H), 7,36 (d, J= 5,2 Hz, 1H).
Compuesto 71	RMN- ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,82-2,02 (m, 4H), 2,93-3,04 (m, 4H), 3,29-3,38 (m, 2H), 3,52-3,55 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 5,82 (t, J= 7,2 Hz, 1H), 6,93 (d, J= 5,2 Hz, 1H), 7,00 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 7,17-7,22 (m, 2H), 7,60 (d, J= 5,2 Hz, 1H), 10,56 (s a, 1H), 12,33 (s, 1H).

*Compuesto de referencia

5

Ejemplo 56

Experimento de unión a receptor H1 de histamina humano *in vitro*

10 Se transfectó el plásmido de receptor H1 de histamina humano recombinante (preparado por Invitrogen) en células HEK293A con Lipofectamine 2000 (Invitrogen). Se cribaron células que expresan establemente el receptor H1 de histamina humano con geneticina (Invitrogen). Se siguieron cultivando las células usando un medio de Eagle modificado por Dulbecco que contiene 10 % de suero fetal bovino, solución de aminoácidos no esenciales MEM 0,1 mmol/l, L-glutamina 2 mmol/l y geneticina 0,7 mg/ml en una incubadora con 5 % de CO₂ a 37 °C. Se prepararon las

15 células que expresan establemente el receptor H1 de histamina humano usando Tris-HCl 50 mmol/l (pH 7,5) (al que se hace referencia de aquí en adelante como tampón) que contiene 0,1 % de suero fetal bovino, para tener una concentración de 3×10⁶ células/ml, dando una preparación de muestra celular. Se añadieron 50 µl de tampón, 50 µl de una solución de sustancia de ensayo a diversas concentraciones y 50 µl de solución de [³H]pirilamina (concentración final: 3 nmol/l) a cada uno de los pocillos en la placa de 96 pocillos y se agitó, y se añadieron entonces a los mismos 100 µl de la preparación de muestra celular (a una concentración de 3×10⁵ células/pocillo)

20 para iniciar la reacción.

Se incubaron las células a temperatura ambiente durante 60 minutos, se filtraron entonces por una placa UniFilter GF/C (Packard) sumergida en polietilenimina al 0,5 % usando un recolector celular (IH-110, INNOTECH CORPORATION) para detener la reacción y se lavó la placa con el tampón. Se secó suficientemente la placa

25 después del lavado, se añadieron a la misma 20 µl de centelleador (MaxiLight, fabricado por Hidex) y se midieron las cuentas por minuto (cpm) con un lector de microplacas multimarcaadas (Plate Chameleon II, Hidex). La unión no específica eran las cpm en el caso en que se añadiera pirilamina 30 µmol/l. Se llevaron a cabo los experimentos a n=3, y se repitieron al menos 3 veces. Se muestra en la Tabla 9 un ejemplo de los resultados. Los compuestos de la presente invención mostraban una actividad de muy alta potencia en el experimento de unión a receptor H1 de

30 histamina humano *in vitro*.

Tabla 9

N° compuesto	Cl ₅₀ (nmol/l)
Compuesto 3	22,2
Compuesto 9*	55,7
Compuesto 13	32,4
Compuesto 19	56,9
Compuesto 21	74,7
Compuesto 22	60,0
Compuesto 23*	74,6
Compuesto 24*	13,2
Compuesto 26	19,2
Compuesto 27	70,2
Compuesto 29	70,7
Compuesto 30	57,6
Compuesto 34	31,4
Compuesto 40	19,1
Compuesto 42	99,8

Compuesto 50	89,1
Compuesto 54	10,9
Compuesto 55	19,6
Compuesto 56	29,0
Compuesto 57	56,3
Compuesto 58	23,0
Compuesto 59	36,0
Compuesto 62	60,5
Compuesto 64*	8,56
Compuesto 65*	14,0
Compuesto 66	31,2
Compuesto 68	45,2
Compuesto 69*	53,8
Compuesto 70	14,3
Compuesto 71	63,4

*Compuestos de referencia

Ejemplo 57

Reacción de hiperpermeabilidad vascular inducida por histamina en rata (acción antihistamínica *in vivo*)

- 5 Se alimentó previamente una rata SD macho (SPF) de 180 g de peso durante una semana o más permitiendo a la rata tomar un pienso sólido y agua corriente a voluntad, en unas condiciones de entorno de una temperatura de 22 °C, humedad del 55 % e iluminación artificial de 12 horas al día (fase de luz de 8 la mañana a 8 de la tarde) y se sometió a ayuno durante una noche la rata para usar en el experimento. Se usaron diclorhidrato de histamina (a la que se hace referencia de aquí en adelante como histamina) y azul de Evans disolviendo cada uno en solución salina fisiológica para el uso. Se disolvió la sustancia para ensayar en agua para inyecciones o se suspendió en carboximetilcelulosa de sodio al 0,5 %, y se administró por vía oral a la rata la solución o suspensión (volumen de dosis: 5 ml/kg de peso corporal). Después de 1 hora desde la administración, se inyectaron la solución salina fisiológica y la solución de histamina cada una por vía intracutánea en dos localizaciones (20 µg/0,05 ml/localización), cada una en una parte del lomo de la rata cuyo pelo se había afeitado con una maquinilla eléctrica anestesiando con éter. Se inyectó solución salina fisiológica que contenía 0,5 % de azul de Evans en la vena de cola de la rata (1 ml/200 g de peso corporal) inmediatamente antes de la inyección intracutánea de la histamina.
- 10
- 15
- 20 Después de 30 minutos, se decapitó el animal, se desangró y se retiró la piel para medir la cantidad de pigmento desprendido en la porción teñida de azul. Se llevó a cabo la medida de la cantidad de pigmento desprendido como sigue. Se cortaron las pieles del sitio con desprendimiento de pigmento en dos localizaciones, se añadieron 1 ml de una solución acuosa de hidróxido de potasio 2 mol/l a los mismos en un tubo de ensayo y se dejó reposar el tubo de ensayo durante una noche a 37 °C para disolver. Después de ello, se añadieron 6 ml de una solución mezclada 1:3 de ácido fosfórico 0,67 mol/l y acetona a la solución y se agitó vigorosamente la mezcla durante 10 minutos.
- 25 Después de ello, se filtró la mezcla y se midió la absorbancia del filtrado a 620 nm. Se usó para compensación la absorbancia obtenida de las dos localizaciones de los sitios inyectados con solución salina fisiológica, como valor de blanco. Se calculó la cantidad de pigmento desprendido a partir de la curva de calibración de azul de Evans a 620 nm.
- 30 Se muestra en la Tabla 10 un ejemplo de los resultados. El compuesto de la presente invención mostraba una actividad antagonista muy potente en la reacción de hiperpermeabilidad vascular inducida por histamina en rata.

Tabla 10

Compuesto	DE ₅₀ (mg/kg)
Compuesto 16*	0,299
Compuesto 18*	0,063
Compuesto 19	0,24
Compuesto 20	0,45
Compuesto 22	Aprox. 1
Compuesto 24*	Aprox. 1
Compuesto 25	5,70
Compuesto 26	0,156
Compuesto 27	0,226
Compuesto 28	<0,1
Compuesto 29	<0,1
Compuesto 30	Aprox. 0,3
Compuesto 31	Aprox. 1
Compuesto 33	Aprox. 0,3
Compuesto 34	Aprox. 0,3

Compuesto 35	Aprox. 0,1
Compuesto 43	1,31
Compuesto 50	1,34
Compuesto 57	Aprox. 0,1
Compuesto 58	Aprox. 0,1
Compuesto 59	Aprox. 0,3
Compuesto 70	0,42
Compuesto 71	0,83
Ketotifeno	0,54

*Compuestos de referencia

Ejemplo 58

Contenido de ocupación del receptor H1 cerebral de murino (*ex vivo*)

- 5 Se alimentó previamente un ratón macho ICR de 6 semanas durante 1 semana o más permitiendo al ratón tomar un pienso sólido y agua corriente a voluntad en condiciones ambientales de una temperatura de 22 °C, humedad del 55 % e iluminación artificial de 12 horas al día, y se sometió a ayuno durante una noche el ratón para usar en el experimento. Se disolvió la sustancia para ensayar con agua para inyecciones o se suspendió en solución de carboximetilcelulosa al 0,5 %, y se administró por vía oral la solución o suspensión al ratón (volumen de dosis: 0,1 ml/10 g de peso corporal). Después de 1 hora desde la administración oral, se decapitó el ratón y se extirpó rápidamente el cerebro entero, excepto cerebelo y bulbo raquídeo. Se homogeneizó el tejido cerebral extirpado con Polytron (Kinematica) en una solución salina tamponada con fosfato 50 mmol/l enfriada con hielo (pH 7,4, 100 mg/1,9 ml).
- 10
- 15 Se añadieron a un tubo de ensayo para reacciones (tubo TPX) 180 µl de homogeneizado cerebral, 10 µl de solución de ³H-pirilamina (concentración final: 2 nmol/l) y 10 µl de solución de pirilamina no marcada (concentración final: 200 µmol/l) o una solución salina tamponada con fosfato 50 mmol/l, se incubó la mezcla a temperatura ambiente durante 45 minutos y se añadieron entonces 2,0 ml de solución salina tamponada con fosfato 50 mmol/l enfriada con hielo para detener la reacción. Se filtró la mezcla de reacción con un filtro GF/B (ADVANTEC), se dispuso el filtrado en un vial y se secó durante una noche a 60 °C. Después de secar, se añadieron 10 ml de un centelleador (AL-1, basado en tolueno, DOJINDO LABORATORIES) al producto y se midieron las desintegraciones por minuto (dpm) con un contador de centelleo líquido (Packard, EE.UU., TRI-CARB 2700TR) (5 minutos/vial).
- 20
- 25 Se muestra en la Tabla 11 un ejemplo de los resultados. En este experimento, el compuesto de la presente invención requiere una alta concentración para ocupar el receptor en el cerebro, mostrando que la transferencia cerebral es baja. Resultaba evidente a partir de los resultados que los compuestos de la presente invención muestran acción antihistamínica selectiva periférica sin experimentar transferencia cerebral, de modo que los compuestos puede aliviar los efectos secundarios sobre el sistema nervioso central, tales como somnolencia.
- 30

Tabla 11

Nº compuesto	DI ₅₀ (mg/kg)
Compuesto 16*	45,8
Compuesto 18*	2,1
Compuesto 19	6,08
Compuesto 20	109,3
Compuesto 22	18,7
Compuesto 24*	174,0
Compuesto 25	>200
Compuesto 26	80,9
Compuesto 27	>200
Compuesto 28	5,85
Compuesto 29	23,7
Compuesto 30	95,0
Compuesto 31	>200
Compuesto 33	21,1
Compuesto 34	34,8
Compuesto 35	65,7
Compuesto 43	>80
Compuesto 50	>80
Compuesto 57	>80
Compuesto 58	110,2
Compuesto 59	>200
Compuesto 70	51,4
Compuesto 71	>80

Ketotifeno	0,51
------------	------

*Compuestos de referencia

5 A partir de los resultados de los Ejemplos 57 y 58 mencionados anteriormente, se muestran en la Tabla 12 los valores obtenidos dividiendo la DI_{50} (Tabla 11) de la prueba de unión a receptor cerebral entre la DE_{50} (Tabla 10) de la prueba de reacción de hiperpermeabilidad vascular inducida por histamina. Cuanto mayor es la DI_{50} (Tabla 11) de la prueba de unión a receptor cerebral, menor es la transferencia cerebral, concretamente menores efectos secundarios sobre el sistema nervioso central, tales como somnolencia, y cuanto menor es la DE_{50} (Tabla 10) de la prueba de reacción de hiperpermeabilidad vascular inducida por histamina, más potente es la acción antihistamínica. Por lo tanto, el valor calculado por DI_{50}/DE_{50} puede servir como índice para mostrar que cuanto mayor es el valor calculado más potente es la acción antihistamínica y menores los efectos secundarios sobre el sistema nervioso central, tales como somnolencia. Como se muestra en la Tabla 12, el compuesto de la presente invención muestra un alto valor para el valor calculado de DI_{50}/DE_{50} , en comparación con el antihistamínico ya existente ketotifeno. Por lo tanto, puede decirse que el compuesto de la presente invención tiene las propiedades deseadas como composición farmacéutica, especialmente como ingrediente activo de antihistamínicos, que tiene una acción antihistamínica potente y menores efectos secundarios sobre el sistema nervioso central, tales como somnolencia.

Tabla 12

Nº de compuesto	DI_{50} (mg/kg) / DE_{50} (mg/kg)
Compuesto 16*	153,2
Compuesto 18*	33,3
Compuesto 19	25,3
Compuesto 20	242,9
Compuesto 22	18,7
Compuesto 24*	174,0
Compuesto 25	>35,1
Compuesto 26	518,6
Compuesto 27	>885
Compuesto 28	>58,5
Compuesto 29	>237
Compuesto 30	316,7
Compuesto 31	>200
Compuesto 33	70,3
Compuesto 34	116,0
Compuesto 35	657,0
Compuesto 43	>61,1
Compuesto 50	>59,7
Compuesto 57	>800
Compuesto 58	110,2
Compuesto 59	>666,7
Compuesto 70	122,4
Compuesto 71	>96,4
Ketotifeno	09

*Compuestos de referencia

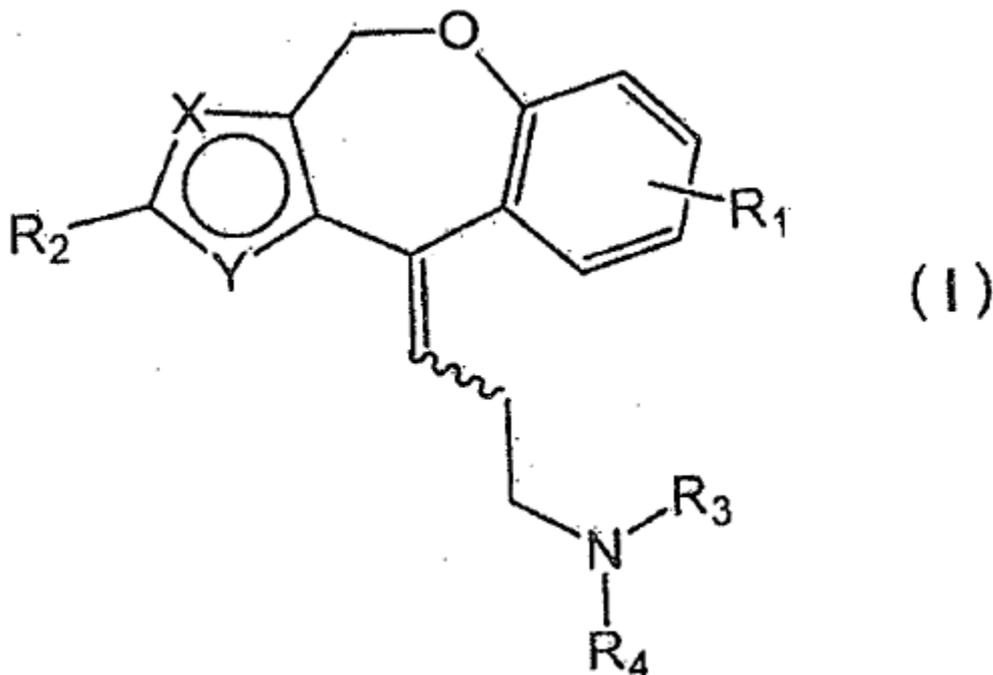
20 APLICABILIDAD INDUSTRIAL

El derivado de aminopropilideno de la presente invención tenía una potente capacidad de unión al receptor H1 de histamina, como se muestra en la Tabla 9, y mostraba una potente actividad antagonista de receptor de histamina en la reacción de hiperpermeabilidad vascular inducida por histamina en rata como se muestra en la Tabla 10. Adicionalmente, como resulta evidente por la Tabla 11, el derivado de aminopropilideno muestra una baja transferencia cerebral incluso en una prueba de unión a receptor cerebral en que se administra por vía oral a un ratón, de modo que el derivado de aminopropilideno de la presente invención es preferible por el aspecto de aliviar los efectos secundarios sobre el sistema nervioso central, tales como somnolencia. Como resulta evidente por los valores de la Tabla 12 para evaluar conjuntamente tanto la actividad antagonista de receptor de histamina como la transferencia cerebral, el derivado de aminopropilideno de la presente invención es una potente sustancia antagonista de receptor de histamina y tiene menores efectos secundarios sobre el sistema nervioso central, tales como somnolencia; por lo tanto, el derivado de aminopropilideno tiene propiedades adecuadas para un ingrediente activo de una composición farmacéutica, tal como un antihistamínico deseado, de modo que el derivado de aminopropilideno es altamente útil.

35

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de aminopropilideno o sal o hidrato del mismo que sea farmacéuticamente aceptable, en el que el derivado de aminopropilideno se representa por la siguiente fórmula general (I):



- 5 en la que
 R₁ y R₂, que pueden ser idénticos o diferentes, representan un hidrógeno o un sustituyente seleccionado de los siguientes (a) a (c), con la condición de que se excluya el caso en que ambos sean hidrógeno:
 10 (a) un carbonilo sustituido con hidroxilo, alcoxilo o hidroxialquilamino,
 (b) un carbonilalquilo sustituido con hidroxilo o alcoxilo, y
 (c) ácido acrílico incluyendo un éster alquílico del mismo,
 R₃ y R₄, que pueden ser idénticos o diferentes, representan un hidrógeno, un alquilo que puede estar sustituido con fenilo o un cicloalquilo, o R₃ y R₄, que forman conjuntamente un anillo heterocíclico con un átomo de nitrógeno unido al mismo, representan un pirrolidino, un piperidino que puede estar sustituido con oxo o piperadino, un piperadino sustituido con alquilo o fenilo, un morfolino o un tiomorfolino,
 15 uno de X e Y representa un carbono y los otros representan un azufre, y una línea ondulada representa la forma *cis* y/o la forma *trans*.
2. El derivado de aminopropilideno de la reivindicación 1, en la que R₂ es un hidrógeno.
- 20 3. El derivado de aminopropilideno de la reivindicación 1 o 2, en el que X es carbono e Y es azufre.
4. El derivado de aminopropilideno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R₁ es carbonilalquilo sustituido con hidroxilo.
- 25 5. El derivado de aminopropilideno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el alquilo es un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado.
6. El derivado de aminopropilideno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que alcoxilo es un grupo alcoxilo C₁₋₆ lineal o ramificado.
- 30 7. El derivado de aminopropilideno de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el cicloalquilo es un grupo cicloalquilo C₃₋₆.
- 35 8. El derivado de aminopropilideno de la reivindicación 1, que se selecciona de ácido (E)-{4-[3-(pirrolidin-1-il)propiliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}acético, ácido (Z)-{4-[3-(pirrolidin-1-il)propiliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}acético, ácido (E)-{4-[3-(etilmetilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}acético, ácido (Z)-{4-[3-(etilmetilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}acético, ácido (E)-{4-[3-(piperidin-1-il)propiliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}acético, ácido (Z)-{4-[3-(piperidin-1-il)propiliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}acético,
- 40

ácido (Z)-[4-(3-bencilaminopropiliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof]azulen-6-il]acético y
ácido (E)-[4-[3-(4-metilpiperadin-1-il)propiliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof]azulen-6-il]acético.

- 5 9. Un derivado de aminopropilideno según cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para uso como medicamento.
10. El derivado de aminopropilideno de la reivindicación 9 para aliviar los efectos secundarios en el sistema nervioso central.
- 10 11. El derivado de aminopropilideno de la reivindicación 9 o 10 para tratar al menos una enfermedad seleccionada de asma bronquial, rinitis alérgica, polinosis, urticaria y dermatitis atópica.
- 15 12. Una composición farmacéutica que comprende al menos un miembro de los derivados de aminopropilideno como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1-8.
13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, que es un antihistamínico.