

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 574 277**

51 Int. Cl.:

C07D 281/14 (2006.01)

A61K 31/554 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.04.2012 E 12720266 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.04.2016 EP 2699559**

54 Título: **Derivados de dibenzotiazepina y su uso en el tratamiento de trastornos del SNC**

30 Prioridad:

18.04.2011 GB 201106520

01.08.2011 GB 201113163

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

16.06.2016

73 Titular/es:

NUMEDICUS LIMITED (100.0%)

5 Tenison Avenue

Cambridge, Cambridgeshire CB1 2DX, GB

72 Inventor/es:

CAVALLA, DAVID

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 574 277 T3

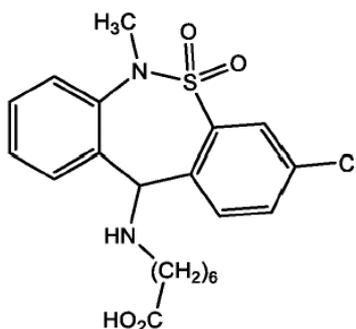
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Derivados de dibenzotiazepina y su uso en el tratamiento de trastornos del SNC

La presente invención se relaciona con compuestos farmacéuticamente aceptables, composiciones farmacéuticas y el uso de dichos compuestos y composiciones como un medicamento, particularmente un medicamento para humanos. En particular, aunque no exclusivamente, los compuestos y composiciones de la invención se pueden utilizar en el tratamiento de un trastorno o afección del sistema nervioso central (SNC). Adicionalmente, los compuestos de la invención normalmente exhiben estabilidad metabólica mejorada y pueden ejercer su efecto terapéutico durante un periodo prolongado con menos efectos colaterales.

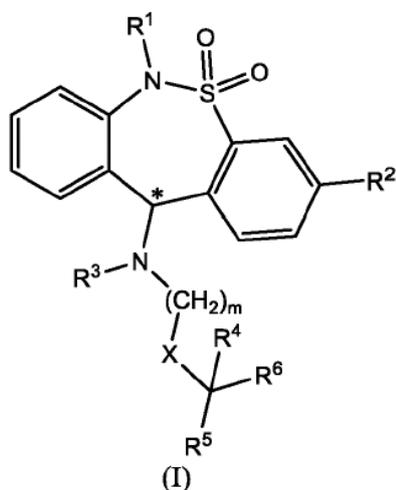
Tianeptina, como se describe adelante, se describe originalmente en la patente Francesa 2, 104, 728 y se ha reportado que se puede utilizar en el tratamiento de patologías neurodegenerativas, dolor neuropático, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica y síndrome de intestino irritable.



Un problema técnico principal con el uso de tianeptina como un medicamento es que se metaboliza rápidamente en el organismo y tiene una vida terminal de aproximadamente 2.5 horas en humanos (European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics 1990, 15(1): 69–74). En la práctica clínica se administra tres veces al día. Se considera que el índice rápido de metabolismo de tianeptina en combinación con el régimen de dosificación diario múltiple produce una alta relación de pico a concentraciones mínimas de agente activo en el organismo para una frecuencia dada de administración y un nivel dado de cubrimiento terapéutico, produciendo por lo tanto efectos colaterales indeseados, tal como: boca seca; insomnio y sueños intensos; estreñimiento; mareos/ síncope; somnolencia; e hipotensión postural. Se ha reportado recientemente que la tianeptina funciona al mejorar las respuestas mediadas por el receptor de ácido α -amino-3-(5-metil-3-oxo-1,2-oxazol-4-il) propanoico (AMPA) (Neurochem Int. 2011; 59 (8): 1109–22).

La presente invención se basa en el descubrimiento que los compuestos de la invención son normalmente mejoradores potentes de corrientes AMPA en el SNC y normalmente exhibe un aumento significativo en la estabilidad metabólica comparado con tianeptina. Se ha reivindicado que los compuestos que mejoran las corrientes AMPA facilitan el aprendizaje y memoria, mejoran la capacidad de atención así como también reducen la depresión respiratoria (Future Med Chem. 2010; 2 (5):877–91; Respir Physiol Neurobiol. 2009; 168(1–2): 153–7). De forma adecuada, los compuestos de la invención pueden ejercer su efecto terapéutico durante un periodo prolongado, permitiendo por lo tanto que el paciente se beneficie del alivio de los síntomas durante un periodo mayor. Óptimamente, el paciente solo puede requerir un régimen de tratamiento de una vez al día, y esto usualmente evitará tratamientos perdidos, se espera que se mejore el cumplimiento. Adicionalmente, los tratamientos con una mayor duración de acción permiten una menor relación de pico a concentraciones menores de agente activo en el cuerpo para una frecuencia dada de administración y un nivel dado de cubrimiento terapéutico, que puede resultar en efectos colaterales reducidos asociados con la actividad. De forma adecuada, los compuestos de la invención pueden exhibir efectos colaterales reducidos comparado con tianeptina, dichos efectos colaterales asociados con tianeptina son: alteraciones gastrointestinales, tales como náusea, estreñimiento y dolor abdominal; cefalea; mareo; somnolencia; e, insomnio y cambios en el sueño.

Se describen aquí los compuestos de la fórmula (I),



o una sal farmacéuticamente o veterinariamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente o veterinariamente aceptable de cualquier entidad, en donde:

R¹ y R³ cada uno representa independientemente, en cada ocurrencia cuando se utiliza aquí, H o alquilo C₁ a C₆;

5 R² representa halo;

R⁴ y R⁵ cada uno representa independientemente, en cada ocurrencia cuando se utiliza aquí, H, alquilo C₁ a C₆, alqueno C₂ a C₆ o R⁴ y R⁵ juntos forman un anillo alicíclico de 3, 4 o 5 miembros, en donde cada uno de dichos grupos alquilo o alqueno se interrumpen cada uno independientemente opcionalmente por uno o más de -O-, -S- o -N(R⁷)- y/o sustituidos y/o terminados por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, -CN, -NO₂, -C(O)N(R⁷)R⁸, -C(O)R⁷, -C(O)OR⁷, -N(R⁷)R⁸, -OR⁷;

10

R⁶ representa -C(O)OR⁹, -S(O)₂OR⁹ o -C(O)N(R⁷)R⁸;

X representa O, N(R⁷), S, S(=O), S(O)₂ o C(R¹⁰)(R¹¹);

R⁷ y R⁸ cada uno representa independientemente, en cada ocurrencia cuando se utiliza aquí, H o alquilo C₁ a C₆;

R⁹ representa H, alquilo C₁ a C₆ o alqueno C₂ a C₆, en donde cada uno de dichos grupos alquilo o alqueno se interrumpen cada uno independientemente opcionalmente por uno o más de -O-, -S- o -N(R⁷)- y/o sustituidos y/o terminados por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, -CN, -NO₂, -C(O)N(R⁷)R⁸, -C(O)R⁷, -C(O)OR⁷, -N(R⁷)R⁸, -OR⁷;

15

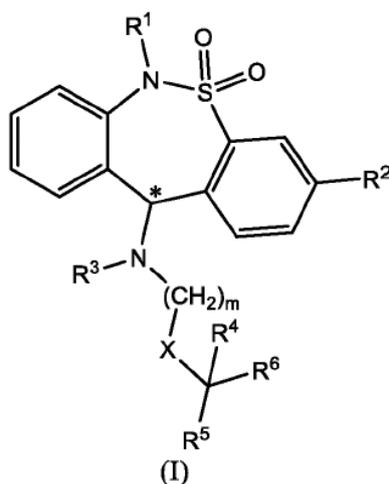
R¹⁰ y R¹¹ cada uno representa independientemente, en cada ocurrencia cuando se utiliza aquí, H, alquilo C₁ a C₆, alqueno C₂ a C₆ o R¹⁰ y R¹¹ juntos forman un anillo alicíclico de 3, 4 o 5 miembros, en donde cada uno de dichos grupos alquilo o alqueno se interrumpe cada uno independientemente opcionalmente por uno o más de -O-, -S- o -N(R⁷)- y/o sustituidos y/o terminados por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, -CN, -NO₂, -C(O)N(R⁷)R⁸, -C(O)R⁷, -C(O)OR⁷, -N(R⁷)R⁸, -OR⁷; y,

20

m es un entero de 1 a 10 inclusive;

con la condición que cuando X representa C(R¹⁰)(R¹¹) entonces por lo menos uno de R⁴, R⁵, R¹⁰, R¹¹ no es H.

25 La presente invención proporciona los compuestos de la fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente o veterinariamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente o veterinariamente aceptable de cualquier entidad,

en donde:

5 R^1 y R^3 cada uno representa independientemente, en cada ocurrencia cuando se utiliza aquí, H o alquilo C_1 a C_6 ;

R^2 representa halo;

R^4 y R^5 cada uno representa independientemente H;

R^6 representa $-C(O)OR^9$;

X representa O o S;

10 R^9 representa H o alquilo C_1 a C_6 ; y,

m es un entero de 1 a 6 inclusive.

15 Como se define aquí, el término “alquilo C_1 a C_6 ”, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} cada uno puede representar independientemente, a menos que se especifique otra cosa, cuando existe un número suficiente de átomos de carbono, puede ser lineal o ramificado, ser cíclico, acíclico o parte cíclica/acíclica. Preferiblemente, el grupo alquilo es un grupo alquilo acíclico, más preferiblemente un grupo alquilo lineal. Los ejemplos representativos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, tert-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo y hexilo.

20 Como se define aquí, el término “alqueno C_2 a C_6 ”, R^4 , R^5 , R^9 , R^{10} y R^{11} cada uno puede representar independientemente, significa un grupo hidrocarbilo alifático C_2 a C_6 que incluye por lo menos un enlace doble carbono a carbono y cuando existe un número suficiente de átomos de carbono, puede ser lineal o ramificado, cíclico, acíclico o parte cíclica/acíclica. El grupo alqueno puede ser un grupo alqueno acíclico, tal como un grupo alqueno lineal. Ejemplos representativos de grupos alqueno incluyen, pero no se limitan a, etenilo, propenilo, butenilo y pentenilo.

25 Como se define aquí, el término “anillo alicíclico”, que R^4 y R^5 juntos y R^{10} y R^{11} juntos cada uno puede representar independientemente, significa un grupo hidrocarbilo alifático que tiene una estructura de anillo carbocíclico que puede ser saturado o insaturado, preferiblemente saturado. El término anillo alicíclico excluye anillos benzenoides, heterocíclicos y otros aromáticos. Ejemplos representativos de anillos alicíclicos de 3, 4 o 5 miembros incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo.

El término “halo”, cuando se utiliza aquí, incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

30 Para evitar duda de cada grupo R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} denominado aquí es independientemente uno del otro los grupos R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} , respectivamente. Por ejemplo, si R^4 y R^5 ambos representan metilo sustituido con $-OR^7$, los dos sustituyentes individuales $-OR^7$ son independientes uno del otro, y no son necesariamente idénticos (aunque esta posibilidad no se excluye).

Las sales farmacéuticamente o veterinariamente aceptables de los compuestos de la invención son, por ejemplo, sales de adición ácida no tóxicas formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico y fosfórico, con ácidos carboxílicos o con ácidos organo-sulfónicos. Ejemplos incluyen sales HCl, HBr, HI, sulfato o bisulfato, nitrato, fosfato o hidrogen fosfato, acetato, benzoato, succinato, sacarato, fumarato, malato, lactato, malato, citrato, tartrato, fumarato, oxalato, gluconato, camsilato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato. Los compuestos de la invención también pueden proporcionar sales de adición base no tóxicas farmacéuticamente o veterinariamente aceptables con bases, tal como sales de metal alcalino y sales de metal alcalinoterreo formadas con bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de aluminio, carbonatos de metal alcalino y alcalinoterreo, o bases orgánicas tales como trietilamina, bencilamina, dietanolamina, tertbutilamina, diciclohexilamina y arginina. Para revisión en sales farmacéuticas adecuadas véase Berge et. al., J. Pharm., Sci., 66, 1-19, 1977. Una sal altamente preferida es la sal de sodio.

Los solvatos farmacéuticamente o veterinariamente aceptables de la invención incluyen hidratos de los mismos.

Los compuestos de la fórmula (I) de la invención, contienen uno o más átomos de carbono asimétricos y por lo tanto existen en dos o más formas estereoisoméricas. Como se utiliza aquí, las formas enantioméricas de racematos se refieren a composiciones que consisten sustancialmente de un único estereoisómero, es decir sustancialmente libre del otro estereoisómero, es decir que contiene por lo menos 90%, preferiblemente por lo menos 95%, y más preferiblemente por lo menos 98% en peso de dicho estereoisómero único.

En un compuesto de la fórmula (I) el carbono alifático marcado con un asterisco (*) denota un átomo de carbono asimétrico y la configuración absoluta alrededor del carbono puede ser (R) o (S) como se designa de acuerdo con el sistema Cahn Ingold Prelog. La presente invención incluye los enantiómeros individuales (R) y (S) de los compuestos de la fórmula (I) de la invención, con respecto al carbono alifático marcado con un asterisco (*), y mezclas de los mismos (por ejemplo racematos). De acuerdo con una realización preferida, la presente invención incluye los enantiómeros individuales (R) y (S) de los compuestos de la fórmula (I), con respecto al carbono alifático marcado con un asterisco (*).

Un enantiómero individual de un compuesto de la fórmula (I) de la invención, con respecto al carbono alifático marcado con un asterisco (*), se puede preparar del intermedio ópticamente puro correspondiente o mediante resolución, mediante HPLC del racemato utilizando un soporta quirral adecuado o, según sea apropiado, mediante cristalización fraccional de las sales diaestereoisoméricas formadas por la reacción del racemato con un ácido o base ópticamente activo adecuado.

Se apreciará que los compuestos de la invención pueden incluir uno o más átomos de carbono asimétricos adicionales, adicionalmente al carbono alifático marcado con un asterisco (*) en un compuesto de la fórmula (I), dependiendo de la identidad de cada uno de los grupos sustituyentes R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹. Para evitar dudas, todos los estereoisómeros y diaestereoisómeros de los compuestos de la invención se incluyen dentro del alcance de la invención.

Cuando un compuesto de la fórmula (I) contiene un grupo alquenilo, también puede ocurrir isomerismo cis (E) y trans (Z). La presente invención incluye los isómeros estructurales individuales de los compuestos de la fórmula (I) como se reivindica y, según sea apropiado, las formas tautoméricas individuales de los mismos, junto con mezclas de los mismos.

También se incluyen en la invención derivados radiomarcados e isotópicamente marcados de los compuestos de la fórmula (I) de la invención que son adecuados para estudios biológicos. Ejemplos de dichos derivados incluyen, pero no se limitan a, ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ¹⁸F, ³⁵S y ³⁶Cl.

Determinados compuestos de la invención pueden existir en múltiples formas amorfas o cristalinas. Todas las formas físicas y polimorfas se incluyen dentro del alcance de la invención.

Preferiblemente, R¹ en un compuesto de la fórmula (I) representa alquilo C₁ a C₆, más preferiblemente, R¹ representa alquilo C₁ a C₄, incluso más preferiblemente alquilo C₁ a C₄ lineal. Más preferiblemente, R¹ representa un grupo metilo.

Preferiblemente, R² en un compuesto de la fórmula (I) es flúor o cloro, especialmente cloro.

Preferiblemente, R³ en un compuesto de la fórmula (I) representa H o alquilo C₁ a C₄. Más preferiblemente, R³ representa H o alquilo C₁ a C₄ lineal. Más preferiblemente, R³ representa H.

Se describen aquí los compuestos de la fórmula (I) en donde R⁴ y R⁵ cada uno representa independientemente H, alquilo C₁ a C₆, alquenilo C₂ a C₆ o R⁴ y R⁵ juntos forman un anillo alicíclico de 3, 4 o 5 miembros, en donde cuyo grupo alquilo se interrumpe cada uno independientemente opcionalmente por uno o más de -O-, -S- o -N(R⁷)- y/o sustituidos y/o terminados por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, -C(O)N(R⁷)R⁸, -C(O)R⁷, -C(O)OR⁷, -N(R⁷)R⁸, -OR⁷. En un caso R⁴ y R⁵ en un compuesto de la fórmula (I) cada uno representa independientemente H, alquilo C₁ a C₆,

5 alqueno C_2 a C_6 o R^4 y R^5 juntos forman un anillo alicíclico de 3, 4 o 5 miembros. En otro caso R^4 y R^5 cada uno representa independientemente H, alquilo C_1 a C_6 o alqueno C_2 a C_6 , tal como H o alquilo C_1 a C_6 , tal como H o alquilo C_1 a C_4 , por ejemplo H o alquilo C_1 a C_4 lineal, por ejemplo H, metilo o etilo. Se describen aquí también los compuestos de la fórmula (I) en donde R^4 y R^5 son ambos idénticos. La presente invención proporciona los compuestos de la fórmula (I) en donde R^4 y R^5 representan H.

En otro caso, se describen aquí los compuestos de la fórmula (I) en donde R^6 representa $-C(O)OR^9$ o $-C(O)N(R^7)R^8$. Para los compuestos de la presente invención R^6 representa $-C(O)OR^9$.

10 En otro caso un compuesto de la fórmula (I) se describe aquí en donde X representa O, $N(R^7)$, S, $S(O)_2$ o $C(R^{10})(R^{11})$, por ejemplo O, S, $S(O)_2$ o $C(R^{10})(R^{11})$, o incluso O, S o $S(O)_2$. La presente invención proporciona los compuestos de la fórmula (I) en donde X representa O o S, más preferiblemente O.

De acuerdo con otro caso de los compuestos descritos aquí, X en un compuesto de la fórmula (I) representa $C(R^{10})(R^{11})$.

15 En un caso alternativo descrito aquí, X en un compuesto de la fórmula (I) representa O, $N(R^7)$, S, $S(=O)$, $S(O)_2$, por ejemplo O, $N(R^7)$, S o $S(O)_2$, o por ejemplo O, S o $S(O)_2$. En los compuestos de la invención, X representa O o S, más preferiblemente O.

20 Se describen aquí también los compuestos en donde, cuando X en un compuesto de la fórmula (I) representa $C(R^{10})(R^{11})$ entonces por lo menos uno de R^4 , R^5 , R^{10} y R^{11} no representa hidrógeno, por ejemplo por lo menos uno de R^4 , R^5 , R^{10} y R^{11} cada uno representa independientemente alquilo C_1 a C_6 , alqueno C_2 a C_6 , o R^4 y R^5 juntos o R^{10} y R^{11} juntos forman un anillo alicíclico de 3, 4 o 5 miembros, por ejemplo por lo menos uno de R^4 , R^5 , R^{10} y R^{11} cada uno representa independientemente alquilo C_1 a C_6 o alqueno C_2 a C_6 , o por lo menos uno de R^4 , R^5 , R^{10} y R^{11} cada uno representa independientemente alquilo C_1 a C_6 ; por lo menos uno de R^4 , R^5 , R^{10} y R^{11} cada uno representa independientemente alquilo C_1 a C_4 , o por lo menos uno de R^4 , R^5 , R^{10} y R^{11} cada uno representa independientemente metilo o etilo.

25 Se apreciará cuando X en un compuesto de la fórmula (I) descrito aquí representa $C(R^{10})(R^{11})$ y ambos R^4 y R^5 representan H, entonces por lo menos uno de R^{10} y R^{11} , como se define aquí, no representa hidrógeno, por ejemplo por lo menos uno de R^{10} y R^{11} cada uno representa independientemente, o ambos de R^{10} y R^{11} representan, alquilo C_1 a C_6 , alqueno C_2 a C_6 o R^{10} y R^{11} juntos forman un anillo alicíclico de 3, 4 o 5 miembros. En un caso por lo menos uno de R^{10} y R^{11} cada uno representa independientemente, tal como ambos de R^{10} y R^{11} representan, alquilo C_1 a C_6 o alqueno C_2 a C_6 , o por lo menos uno de R^{10} y R^{11} cada uno representa independientemente, tal como ambos de R^{10} y R^{11} representan, alquilo C_1 a C_6 , o por lo menos uno de R^{10} y R^{11} cada uno representa independientemente, o ambos de R^{10} y R^{11} representan, alquilo C_1 a C_4 , o por lo menos uno de R^{10} y R^{11} cada uno representa independientemente, o ambos de R^{10} y R^{11} representan, metilo o etilo.

En algunos casos de los compuestos de la fórmula (I) descritos aquí, R^7 representa H o alquilo C_1 a C_4 , por ejemplo H o alquilo C_1 a C_4 lineal, tal como H.

35 En otro caso R^8 representa H o alquilo C_1 a C_4 , por ejemplo H o alquilo C_1 a C_4 lineal, o H.

40 Se describen aquí los compuestos de la fórmula (I) en donde R^9 representa H, alquilo C_1 a C_6 , o alqueno C_2 a C_6 , en donde cuyo grupo alquilo se interrumpe cada uno independientemente opcionalmente por uno o más de $-O-$, $-S-$ o $-N(R^7)-$ y/o sustituidos y/o terminados por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, $-C(O)N(R^7)R^8$, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^7$, $-N(R^7)R^8$, $-OR^7$. En un caso R^9 representa H, alquilo C_1 a C_6 o alqueno C_2 a C_6 . La invención proporciona los compuestos de la fórmula (I) en donde R^9 representa H o alquilo C_1 a C_6 , incluso más preferiblemente H o alquilo C_1 a C_4 . Más preferiblemente, R^9 representa hidrógeno.

45 Se describen aquí los compuestos en donde R^{10} y R^{11} cada uno representa independientemente H, alquilo C_1 a C_6 , alqueno C_2 a C_6 o R^{10} y R^{11} juntos forman un anillo alicíclico de 3, 4 o 5 miembros, en donde cuyo grupo alquilo se interrumpe cada uno independientemente opcionalmente por uno o más de $-O-$, $-S-$ o $-N(R^7)-$ y/o sustituidos y/o terminados por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, $-C(O)N(R^7)R^8$, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^7$, $-N(R^7)R^8$, $-OR^7$. En un caso, R^{10} y R^{11} cuando se presenta en un compuesto de la fórmula (I) cada uno representa independientemente H, alquilo C_1 a C_6 , alqueno C_2 a C_6 o R^{10} y R^{11} juntos forman un anillo alicíclico de 3, 4 o 5 miembros. En otro caso R^{10} y R^{11} cada uno representa independientemente H, alquilo C_1 a C_6 o alqueno C_2 a C_6 , por ejemplo H o alquilo C_1 a C_6 ; H o alquilo C_1 a C_4 ; H o alquilo C_1 a C_4 lineal, o R^{10} y R^{11} cada uno representa independientemente H, metilo o etilo. En otro caso por lo menos uno de R^{10} y R^{11} , como se define aquí, ambos de R^{10} y R^{11} , no representan hidrógeno, por ejemplo son idénticos ambos de R^{10} y R^{11} en un compuesto de la fórmula (I), como se define aquí.

ES 2 574 277 T3

Se describen también los compuestos en donde m en un compuesto de la fórmula (I) es un entero de 1 a 8 inclusive. En los compuestos de la fórmula (I) de la invención m es un entero de 1 a 6 inclusive, incluso más preferiblemente 1 a 4 inclusive, incluso más preferiblemente 2 a 4 inclusive. Más preferiblemente, m es 4.

Se describen los siguientes compuestos de la fórmula (I):

- 5 Los compuestos en donde:
- R^1 representa H o alquilo C_1 a C_6 ;
- R^2 representa halo;
- R^3 representa H o alquilo C_1 a C_6 ;
- 10 R^4 y R^5 cada uno representa independientemente H, alquilo C_1 a C_6 , alquenilo C_2 a C_6 o R^4 y R^5 juntos forman un anillo alicíclico de 3, 4 o 5 miembros;
- R^6 representa $-C(O)OR^9$, $-S(O)_2OR^9$ o $-C(O)N(R^7)R^8$;
- R^7 , R^8 , R^9 cuando se presentan cada uno representa independientemente H o alquilo C_1 a C_6 ;
- X representa O, $N(R^7)$, S, $S(=O)$, $S(O)_2$ o $C(R^{10})(R^{11})$; por ejemplo O, S, $S(O)_2$ o $C(R^{10})(R^{11})$;
- 15 R^{10} y R^{11} cuando se presentan cada uno representa independientemente H, alquilo C_1 a C_6 , alquenilo C_2 a C_6 o R^{10} y R^{11} juntos forman un anillo alicíclico de 3, 4 o 5 miembros;
- m es un entero de 1 a 8 inclusive;
- con la condición que cuando X representa $C(R^{10})(R^{11})$ entonces por lo menos uno de R^4 , R^5 , R^{10} y R^{11} cada uno representa independientemente alquilo C_1 a C_6 o alquenilo C_2 a C_6 , o R^4 y R^5 juntos forman un anillo alicíclico de 3, 4 o 5 miembros, o R^{10} y R^{11} juntos forman un anillo alicíclico de 3, 4 o 5 miembros.
- 20 Los compuestos en donde:
- R^1 representa H o alquilo C_1 a C_6 ;
- R^2 representa halo;
- R^3 representa H o alquilo C_1 a C_6 ;
- R^4 y R^5 cada uno representa independientemente H, alquilo C_1 a C_6 o alquenilo C_2 a C_6 ; H o alquilo C_1 a C_6 ;
- 25 R^6 representa $-C(O)OR^9$, $-S(O)_2OR^9$ o $-C(O)N(R^7)R^8$;
- R^7 , R^8 , R^9 cuando se presentan cada uno representa independientemente H o alquilo C_1 a C_6 ;
- X representa O, $N(R^7)$, S, $S(=O)$, $S(O)_2$ o $C(R^{10})(R^{11})$; O, S, $S(O)_2$ o $C(R^{10})R^{11}$; O, S o $S(O)_2$; o O;
- R^{10} y R^{11} cuando se presentan cada uno representa independientemente H, alquilo C_1 a C_6 o alquenilo C_2 a C_6 , tal como H o alquilo C_1 a C_6 ;
- 30 m es un entero de 1 a 8, preferiblemente 1 a 4, inclusive;
- con la condición que cuando X representa $C(R^{10})(R^{11})$ entonces por lo menos uno de R^4 , R^5 , R^{10} y R^{11} cada uno representa independientemente alquilo C_1 a C_6 o alquenilo C_2 a C_6 ; alquilo C_1 a C_6 ; o metilo o etilo.
- Los compuestos en donde:
- R^1 representa H o alquilo C_1 a C_6 ;
- 35 R^2 representa halo;

- R³ representa H o alquilo C₁ a C₆;
- R⁴ y R⁵ cada uno representa independientemente H, alquilo C₁ a C₆ o alquenilo C₂ a C₆; H o alquilo C₁ a C₆;
- R⁶ representa -C(O)OR⁹, -S(O)₂OR⁹ o -C(O)N(R⁷)R⁸;
- R⁷, R⁸, R⁹ cuando se presentan cada uno representa independientemente H o alquilo C₁ a C₆;
- 5 X representa O, N(R⁷), S, S(=O), S(O)₂ o C(R¹⁰(R¹¹)); O, S, S(O)₂ o C(R¹⁰(R¹¹)); O, S o S(O)₂, por ejemplo O;
- R¹⁰ cuando se presentan representa H, alquilo C₁ a C₆ o alquenilo C₂ a C₆, preferiblemente H o alquilo C₁ a C₆;
- R¹¹ cuando se presentan representa alquilo C₁ a C₆ o alquenilo C₂ a C₆, preferiblemente alquilo C₁ a C₆; y,
- m es un entero de 1 a 8, preferiblemente 1 a 4, inclusive.
- Aquellos en donde:
- 10 R¹ representa H o alquilo C₁ a C₆;
- R² representa halo;
- R³ representa H o alquilo C₁ a C₆;
- R⁴ y R⁵ cada uno representa independientemente H o alquilo C₁ a C₆, preferiblemente ambos de R⁴ y R⁵ representan H;
- R⁶ representa -C(O)OR⁹, -S(O)₂OR⁹ o -C(O)N(R⁷)R⁸;
- 15 R⁷, R⁸, R⁹ cuando se presentan cada uno representa independientemente H o alquilo C₁ a C₆;
- X representa O, N(R⁷), S, S(=O), S(O)₂ o C(R¹⁰)(R¹¹), por ejemplo O, S, S(O)₂ o C(R¹⁰)(R¹¹); O, S o S(O)₂; o O;
- R¹⁰ y R¹¹ cuando se presentan cada uno representa independientemente alquilo C₁ a C₆; y,
- m es un entero de 1 a 8, preferiblemente 1 a 4, inclusive.
- Los compuestos en donde:
- 20 R¹ representa H o alquilo C₁ a C₆;
- R² representa halo;
- R³ representa H o alquilo C₁ a C₆;
- R⁴ y R⁵ cada uno representa independientemente H o alquilo C₁ a C₆, por ejemplo ambos de R⁴ y R⁵ representan H;
- R⁶ representa -C(O)OR⁹, -S(O)₂OR⁹ o -C(O)N(R⁷)R⁸;
- 25 R⁷ y R⁸ cuando se presentan cada uno representa independientemente H o alquilo C₁ a C₆;
- R⁹ cuando se presentan representa H;
- X representa O, N(R⁷), S, S(=O), S(O)₂ o C(R¹⁰)(R¹¹), por ejemplo O, S, S(O)₂ o C(R¹⁰)(R¹¹); O, S o S(O)₂; o O;
- R¹⁰ y R¹¹ cuando se presentan cada uno representa independientemente alquilo C₁ a C₆; y,
- m es un entero de 1 a 8, preferiblemente 1 a 4, inclusive.
- 30 Aquellos en donde:
- R¹ representa alquilo C₁ a C₆, tal como metilo;

- R² representa cloro;
- R³ representa H o alquilo C₁ a C₆, por ejemplo H;
- R⁴ y R⁵ cada uno representa independientemente H o alquilo C₁ a C₆, por ejemplo ambos de R⁴ y R⁵ representan H;
- R⁶ representa –C(O)OR⁹ o –C(O)N(R⁷)R⁸;
- 5 R⁷ y R⁸ cuando se presentan cada uno representa independientemente H o alquilo C₁ a C₆;
- R⁹ cuando se presentan representa H;
- X representa O, N(R⁷), S, S(=O), S(O)₂ o C(R¹⁰)(R¹¹), por ejemplo O, S, S(O)₂ o C(R¹⁰)(R¹¹); O, S o S(O)₂; o O;
- R¹⁰ y R¹¹ cuando se presentan cada uno representa independientemente alquilo C₁ a C₆; y,
- m es un entero de 1 a 8, preferiblemente 1 a 4, inclusive.
- 10 Los compuestos en donde:
- R¹ representa alquilo C₁ a C₆, por ejemplo metilo;
- R² representa cloro;
- R³ representa H o alquilo C₁ a C₆, por ejemplo H;
- R⁴ y R⁵ cada uno representa independientemente H o alquilo C₁ a C₆, por ejemplo ambos de R⁴ y R⁵ representan H;
- 15 R⁶ representa –C(O)OR⁹;
- R⁹ representa H o alquilo C₁ a C₆, por ejemplo H;
- X representa O, N(R⁷), S, S(=O), S(O)₂ o C(R¹⁰)(R¹¹), por ejemplo O, S, S(O)₂ o C(R¹⁰)(R¹¹); O, S o S(O)₂; o O;
- R¹⁰ y R¹¹ cuando se presentan cada uno representa independientemente alquilo C₁ a C₆; y,
- m es un entero de 1 a 8, preferiblemente 1 a 4, inclusive.
- 20 Los compuestos en donde:
- R¹ representa alquilo C₁ a C₆, por ejemplo metilo;
- R² representa cloro;
- R³ representa H o alquilo C₁ a C₆, por ejemplo H;
- R⁴ y R⁵ cada uno representa independientemente H o alquilo C₁ a C₆, por ejemplo ambos de R⁴ y R⁵ representan H;
- 25 R⁶ representa –C(O)OR⁹;
- R⁹ representa H;
- X representa O, S, S(O)₂ o C(R¹⁰)(R¹¹), tal como O, S o S(O)₂; o O;
- R¹⁰ y R¹¹ cuando se presentan cada uno representa independientemente alquilo C₁ a C₆; y,
- m es un entero de 1 a 8, preferiblemente 1 a 4, inclusive.
- 30 Los compuestos en donde:
- R¹ representa alquilo C₁ a C₆, por ejemplo metilo;

- R² representa cloro;
- R³ representa H o alquilo C₁ a C₆, por ejemplo H;
- R⁴ y R⁵ cada uno representa independientemente H o alquilo C₁ a C₆, por ejemplo ambos de R⁴ y R⁵ representan H;
- R⁶ representa –C(O)OR⁹;
- 5 R⁹ representa H;
- X representa O, S o S(O)₂, por ejemplo O; y,
- m es un entero de 1 a 8, preferiblemente 1 a 4, inclusive.
- Un grupo más preferido de los compuestos de la fórmula (I) de la invención son aquellos en donde:
- R¹ representa alquilo C₁ a C₆, preferiblemente metilo;
- 10 R² representa cloro;
- R³ representa H o alquilo C₁ a C₆, preferiblemente H;
- R⁴ y R⁵ cada uno representa independientemente H o alquilo C₁ a C₆, preferiblemente ambos de R⁴ y R⁵ representan H;
- R⁶ representa –C(O)OR⁹;
- R⁹ representa H;
- 15 X representa O; y,
- m es un entero de 1 a 4, preferiblemente 2 a 4, inclusive, más preferiblemente m es 4.
- También se describe un grupo de los compuestos de la fórmula (I) en donde:
- R¹ representa alquilo C₁ a C₆, por ejemplo metilo;
- R² representa cloro;
- 20 R³ representa H o alquilo C₁ a C₆, por ejemplo H;
- R⁴ y R⁵ cada uno representa independientemente H, metilo o etilo;
- R⁶ representa –C(O)OR⁹ o –S(O)₂OR⁹;
- R⁹ representa H;
- 25 X representa O, N(R¹⁰), S, S(=O), S(O)₂ o C(R¹⁰) (R¹¹); R¹⁰ y R¹¹ cuando se presentan cada uno representa independientemente H o alquilo C₁ a C₆, por ejemplo H, metilo o etilo;
- m es un entero de 1 a 4, inclusive;
- con la condición que cuando X representa C(R¹⁰)(R¹¹) entonces por lo menos uno de R⁴, R⁵, R¹⁰ y R¹¹ cada uno representa independientemente metilo o etilo.
- 30 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I) que, independientemente de cualquiera de las definiciones anteriores y/o condiciones, es:
- ácido 2–(2–((3–cloro–6–metil–5,5–dióxido–6,11–dihidrodibenzo [c, f] [1, 2] tiazepin–11–il) amino) etoxi) acético;
- t*–butil 2–(4–((3–cloro–6–metil–5,5–dióxido–6,11–dihidrodibenzo [c, f] [1, 2] tiazepin–11–il) amino) butoxi) acetato;

ácido 2-(4-((3-cloro-6-metil-5,5-dióxido-6,11-dihidrodibenzo [c, f] [1, 2] tiazepin-11-il) amino) butoxi) acético;

ácido 2-(2-((3-cloro-6-metil-5,5-dióxido-6,11-dihidrodibenzo [c, f] [1, 2] tiazepin-11-il) amino) etil tio) acético;

Los siguientes compuestos hacen parte de la descripción:

ácido 2-(2-((3-cloro-6-metil-5,5-dióxido-6,11-dihidrodibenzo [c, f] [1, 2] tiazepin-11-il) amino) etil sulfonil) acético;

5 5-((3-cloro-6-metil-5,5-dióxido-6,11-dihidrodibenzo [c, f] [1, 2] tiazepin-11-il) amino) pentanamida; y,

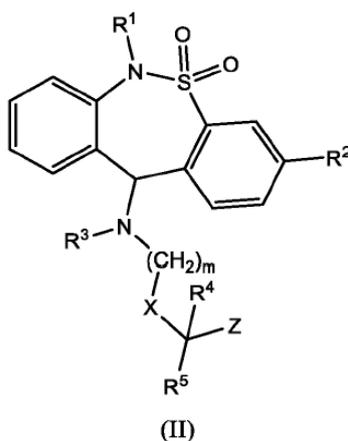
5-((3-cloro-6-metil-5,5-dióxido-6,11-dihidrodibenzo [c, f] [1, 2] tiazepin-11-il) amino)-3,3-dimetilpentanoato de etilo.

El compuesto más preferido de la invención es ácido 2-(4-((3-cloro-6-metil-5,5-dióxido-6,11-dihidrodibenzo [c, f] [1, 2] tiazepin-11-il) amino) butoxi) acético, particularmente las formas enantioméricas (R) y (S) del mismo con respecto al átomo de carbono alifático marcado con un asterisco en la fórmula (I).

10 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona procesos para la preparación de los compuestos de la fórmula (I), sus sales farmacéuticamente y veterinariamente aceptables, y solvatos farmacéuticamente y veterinariamente aceptables de cualquier entidad, como se ilustra adelante.

Los siguientes procesos son de ilustración de los procedimientos sintéticos generales que se pueden adoptar con el propósito de obtener los compuestos de la invención.

15 Un compuesto de la fórmula (I) se puede preparar de un compuesto de la fórmula (II):



en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, X y m son como se definió previamente para los compuestos de la fórmula (I) de la invención, y Z representa -C=CH o -SH, mediante oxidación del grupo -C=CH o el grupo tiol en el compuesto de la fórmula (II).

20 La oxidación del grupo -C=CH, cuando está presente, en el compuesto de la fórmula (II) se realiza generalmente a temperatura ambiente, preferiblemente en la presencia de un solvente adecuado tal como acetonitrilo acuoso, utilizando un agente de oxidación tal como metaperyodato de potasio y tricloruro de rutenio.

La oxidación del grupo -C=CH en el compuesto de la fórmula (II) produce un compuesto de la fórmula (I) en donde R⁶ representa -C(O)OR⁹ y R⁹ representa hidrógeno. Dichos compuestos de la fórmula (I) se pueden convertir fácilmente a otros compuestos de la fórmula (I) mediante interconversiones y transformaciones del grupo funcional y/o sustituyente estándar. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I) en donde R⁶ representa -C(O)OH se puede convertir a un compuesto de la fórmula (I) en donde R⁶ representa -C(O)OR⁹ y R⁹ representa alquilo C₁ a C₆ o alquenilo C₂ a C₆, como se define aquí, mediante esterificación utilizando R⁹OH utilizando las condiciones de reacción de acuerdo con las técnicas que se conocen bien por aquellos expertos en la técnica (por ejemplo en los textos bien conocidos de química sintética orgánica tales como 'Practical Synthetic Organic Chemistry: Reactions, Principles, and Techniques' by Stephane Caron (Wiley-Blackwell 2011)). De forma similar, un compuesto de la fórmula (I) en donde R⁶ representa -C(O)OH se puede convertir a un compuesto de la fórmula (I) en donde R⁶ representa -C(O)N(R⁷)R⁸, como se describe aquí, al formar un compuesto carbonilo activado, por ejemplo mediante reacción con cloruro de tionilo, seguido por reacción con una amina de la fórmula HN(R⁷)R⁸. De forma adecuada, un compuesto de la fórmula (I) en donde X

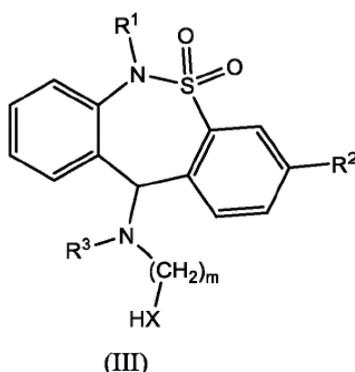
representa SO_2 o S(=O) se puede formar durante la oxidación del grupo $-\text{C}=\text{CH}$ en un compuesto de la fórmula (II) en donde X representa S.

5 La oxidación del grupo tiol, cuando está presente, en el compuesto de la fórmula (II) se realiza de manera general a temperatura ambiente o ligeramente por encima de, preferiblemente en la presencia de un solvente adecuado tal como metanol, utilizando un agente de oxidación tal como hipoclorito de sodio, peróxido de hidrógeno, ozono u oxígeno en condiciones básicas.

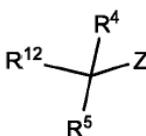
10 La oxidación del grupo tiol en el compuesto de la fórmula (II) produce un compuesto de la fórmula (I) en donde R^6 representa $-\text{S(O)}_2\text{OR}^9$ y R^9 representa hidrógeno. Dichos compuestos de la fórmula (I) se pueden convertir fácilmente a otros compuestos de la fórmula (I) mediante interconversiones y transformaciones del grupo funcional y/o sustituyente estándar. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I) en donde R^6 representa $-\text{S(O)}_2\text{OH}$ se puede convertir a un compuesto de la fórmula (I) en donde R^6 representa $-\text{S(O)}_2\text{OR}^9$ y R^9 representa alquilo C_1 a C_6 o alqueno C_2 a C_6 , como se define aquí, mediante esterificación utilizando R^9OH utilizando las condiciones de reacción de acuerdo con las técnicas que se conocen bien por aquellos expertos en la técnica (por ejemplo en los textos bien conocidos de química sintética orgánica tales como 'Practical Synthetic Organic Chemistry: Reactions, Principles, and Techniques' by Stéphane Caron (Wiley-Blackwell 2011)).

15

Un compuesto de la fórmula (II) se puede preparar de un compuesto de la fórmula (III):



en donde R^1 , R^2 , R^3 , y m son como se definió previamente para fórmula (II), X representa O, $\text{N(R}^7)$ o S, y R^7 es como se definió previamente para la fórmula (I), mediante reacción con un compuesto de la fórmula (IV):

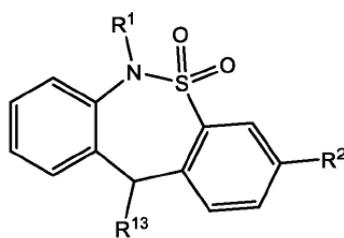


20

en donde R^4 , R^5 , y Z son como se definió previamente para fórmula (II), y R^{12} representa un grupo saliente adecuado, por ejemplo halo (preferiblemente cloro, bromo o yodo). La reacción, particularmente cuando X representa O, se realiza de manera general a temperatura ambiente, preferiblemente en la presencia de un solvente adecuado tal como tetrahidrofurano (THF), utilizando un exceso de (IV) y una base adecuada tal como hidruro de sodio. Se apreciará, que cuando Z representa $-\text{SH}$ en un compuesto de la fórmula (IV) entonces puede ser deseable proteger el grupo tiol con un grupo protector adecuado.

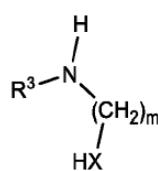
25

Un compuesto de la fórmula (III) se puede preparar de un compuesto de la fórmula (V):



(V)

en donde R¹ y R² son como se definió previamente para fórmula (III) y R¹³ representa un grupo saliente adecuado, por ejemplo halo (preferiblemente cloro, bromo o yodo), mediante reacción con un compuesto de la fórmula (VI):

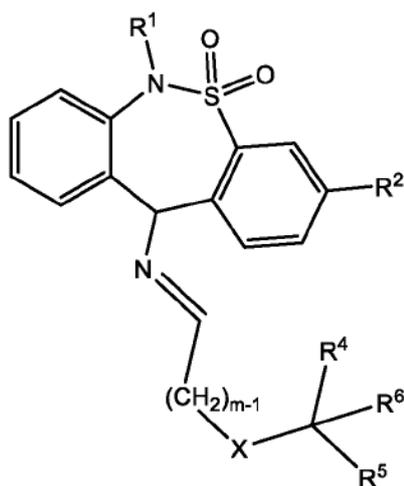


(VI)

5 en donde R³, X y m son como se definió previamente para fórmula (III). La reacción, particularmente cuando X representa O, se realiza de manera general en reflujo en la presencia de un solvente adecuado, tal como etanol. Se apreciará, que X en un compuesto de la fórmula (VI) se puede proteger con un grupo protector adecuado, si se desea o se requiere.

10 Una alternativa, generalmente aplicable, la ruta sintética a los compuestos de la fórmula (I) implica una reacción de aminación reductora.

De esta forma un compuesto de la fórmula (I) también se puede preparar al reducir un compuesto de la fórmula (VII):



(VII)

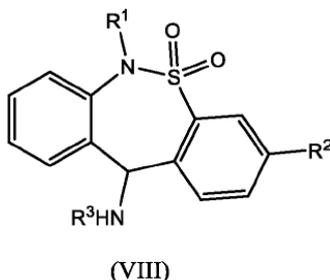
en donde R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, X y m son como se definió previamente para un compuesto de la fórmula (I).

15 La reacción se realiza de manera general a temperatura ambiente en la presencia de un solvente adecuado, tal como diclorometano, y un agente de reducción de hidruro tal como triacetoxiborohidruro de sodio.

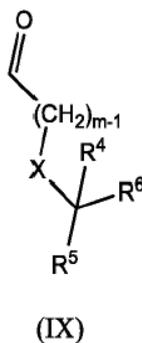
Se apreciará por aquellos expertos en la técnica que R⁶ en un compuesto de la fórmula (VII), y por lo tanto también en un compuesto de las fórmulas (IX) y (X) como se detalla aquí adelante, se puede derivar protegido de forma adecuada del mismo. De forma adecuada, cuando R⁶ representa -C(O)OR⁹, -S(O)₂OR⁹ o -C(O)N(R⁷)R⁹ en un compuesto de la

fórmula (VII) y R^9 representa H, y por lo menos uno de R^7 y R^8 , normalmente cuando de R^7 y R^8 , representan H, entonces se puede emplear una estrategia de grupo protector adecuado para el ácido carboxílico, ácido sulfónico o grupo de amida. El grupo protector se retira normalmente luego de la reducción del enlace imina en un compuesto de la fórmula (VII).

- 5 Un compuesto de la fórmula (VII) se puede preparar de un compuesto de la fórmula (VIII):

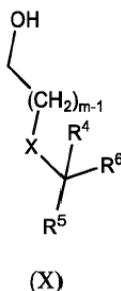


en donde R^1 y R^2 son como se definió previamente para fórmula (VII), y R^3 representa H, mediante reacción con un compuesto de la fórmula (IX):



- 10 en donde R^4 , R^5 , R^6 , X y m son como se definió previamente para un compuesto de la fórmula (VII). La reacción se realiza de manera general a temperatura ambiente en un solvente adecuado, tal como diclorometano, utilizando un exceso de un compuesto de la fórmula (IX) y una base adecuada por ejemplo trietilamina.

Un compuesto de la fórmula (IX) se puede preparar mediante oxidación de un compuesto de la fórmula (X):



- 15 en donde R^4 , R^5 , R^6 , X y m son como se definió previamente para fórmula (IX). La reacción se realiza de manera general en un solvente adecuado tal como diclorometano, a 0°C y utilizando un agente de oxidación adecuado tal como peryodinano Dess–Martin.

Los compuestos intermedios de la fórmula (II) y (VII) también están dentro del alcance de la invención.

- 20 Los compuestos de las fórmulas (V), (VI), (VIII) y (X), cuando no están comercialmente disponibles ni se describen posteriormente, se puede obtener mediante analogía con los procesos descritos en la sección de Preparaciones o

mediante procedimientos sintéticos convencionales de acuerdo con textos estándar en la química orgánica o literatura precedente, de materiales de partida fácilmente accesible utilizando reactivos apropiados y las condiciones de reacción.

5 Se apreciará por los expertos en la técnica que, que determinados procesos descritos, el orden de las etapas sintéticas empleadas puede variar y dependerá *inter alia* de factores tales como la naturaleza de otros grupos funcionales se presenta en un sustrato particular, la disponibilidad de intermedios clave y la estrategia del grupo protector (si existe) que se va a adoptar. Claramente, dichos factores también influenciarán la elección del reactivo para uso en dichas etapas sintéticas. Más aún, los expertos en la técnica serán conscientes de las variaciones de, y alternativas a, aquellos procesos descritos aquí adelante en los Ejemplos y secciones de Preparaciones que permiten obtener los compuestos definidos por la fórmula (I).

10 Se apreciará que diversas interconversiones y transformaciones del grupo funcional o sustituyente estándar dentro de determinados compuestos de la fórmula (I) proporcionarán otros compuestos de la fórmula (I). Ejemplos incluyen el retiro del grupo alquilo en donde R⁶ representa -C(O)OR⁹ y R⁹ representa alquilo C₁ a C₆ para formar el ácido carboxílico correspondiente (véase la conversión del Ejemplo 2(c) al Ejemplo 2(d) y Ejemplo 6(d) al Ejemplo 6(e)), la oxidación de X, en donde X representa S, para formar un compuesto de la fórmula (I) en donde X representa S(O)₂ (véase Ejemplo 4).

15 Los compuestos de la invención se pueden aislar de sus mezclas de reacción utilizando las técnicas convencionales.

Se apreciará por aquellos expertos en la técnica que, en el curso de llevar a cabo los procesos descritos anteriormente, los grupos funcionales de los compuestos intermedios pueden necesitar ser protegidos mediante grupos protectores.

20 Los grupos funcionales que pueden ser deseables para protección incluyen hidroxilo, amino, tiol, ácido carboxílico, ácido sulfónico y amida. Los grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen grupos trialkilsililo y diarilalkilsililo (por ejemplo tert-butildimetilsililo, tert-butildifenilsililo o trimetilsililo), grupos tetrahidropirano y alquilcarbonilo (por ejemplo, metil- y etilcarbonilo). Los grupos protectores adecuados para amino incluyen tert-butiloxycarbonilo, 9-fluorenilmetoxycarbonilo o benciloxycarbonilo. Los grupos protectores adecuados para ácido carboxílico y ácido sulfónico incluyen alquilo C₁₋₆ o ésteres bencilo. Los grupos protectores adecuados para tioles incluyen grupos t-butilo o tritilo, o la formación de tioésteres, tiocarbonatos y tiocarbamatos. La protección y desprotección de los grupos funcionales puede tener lugar antes o después de cualquiera de las etapas de reacción descritas aquí anteriormente. Los grupos protectores se pueden retirar de acuerdo con las técnicas que se conocen bien por aquellos expertos en la técnica. El uso de grupos protectores se describe completamente en "Protective Groups In Organic Chemistry" por JWF McOmie, Plenum Press (1973), y "Protective Groups in Organic Synthesis", 2da edición, TW Greene & PGM Wutz, Wiley-Interscience (1991).

30 La ilustración de las estrategias del grupo protector son las rutas para la síntesis de los compuestos de las fórmulas (II), (IV), (VI), (VII), (IX) y (X).

35 Las sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) también se puede preparar en una forma convencional. Por ejemplo, se trata una solución de la base libre con el ácido apropiado, casi solo o en un solvente adecuado, y la sal resultante aislada mediante filtración o mediante evaporación bajo vacío del solvente de reacción. Se pueden obtener sales de adición base farmacéuticamente aceptable en una forma análoga al tratar una solución de un compuesto de la fórmula (I) con la base apropiada. Se pueden formar ambos tipos de sal o se interconvierten utilizando técnicas de resina de intercambio de iones.

40 Se apreciará por aquellos expertos en la técnica que determinados derivados protegidos de los compuestos de la fórmula (I), que se pueden hacer antes de la etapa de desprotección final, no pueden poseer actividad farmacológica como tal, pero, en determinados casos, se puede administrar oralmente o parenteralmente y después de esto se metaboliza en el cuerpo para formar los compuestos de la invención que son farmacológicamente activos. Dichos derivados por lo tanto se pueden describir como "profármacos". Adicionalmente, determinados compuestos de la fórmula (I) pueden actuar como profármacos de otros compuestos de la fórmula (I).

45 **Uso Médico**

Los compuestos de la invención son útiles debido a que poseen actividad farmacológica en animales, especialmente mamíferos, que incluyen humanos. Por lo tanto se indican como farmacéuticos, así como también para uso como medicamentos para animales.

50 De esta forma de acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable de cualquier entidad para uso como un medicamento humano.

De esta forma de acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable de cualquier entidad para uso como un medicamento para animal.

5 En particular, se ha encontrado que los compuestos de la fórmula (I) de la invención son mejoradores potentes de corrientes AMPA en el sistema nervioso central (SNC). Los compuestos de la fórmula (I) de la invención, particularmente aquellos que son penetrantes en el cerebro, son por lo tanto adecuados para el tratamiento de una enfermedad (es decir trastorno o afección) del sistema nervioso central tal como depresión, ansiedad, trastorno bipolar, esquizofrenia, síndrome de fatiga crónica, apnea del sueño, disfunción cognitiva, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, hiperactividad de déficit de atención (ADHD), autismo, síndrome X frágil, fibromialgia o dolor inflamatorio o neuropático.

De esta forma la invención proporciona un método para tratar o evitar un trastorno o afección médica del SNC en un animal (por ejemplo un mamífero, que incluye un humano) que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento.

15 De forma adecuada, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención para el tratamiento de un trastorno o afección médica del SNC en un animal (por ejemplo un mamífero, que incluye un humano).

Adicionalmente, los compuestos de la fórmula (I) de la invención, particularmente cuando se distribuyen a través del cuerpo predominantemente externo al sistema nervioso central, son adecuados para el tratamiento de trastornos mediados por las rutas principalmente (o parcialmente) fuera del SNC. Los compuestos de la fórmula I por lo tanto son adecuados para el tratamiento de: una enfermedad (es decir trastorno o afección) del sistema gastrointestinal, tal como síndrome de intestino irritable; una enfermedad o afección de las vías respiratorias, que incluye asma, hipoventilación (incluyendo depresión respiratoria por ejemplo después de cirugía, o inducida por fármacos, tales como opioides o anestésicos), gripe, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), fibrosis quística, fibrosis pulmonar, rinitis alérgica, hipertensión pulmonar o carcinoma de pulmón asociado con COPD concomitante; y, una enfermedad o afección de la piel tal como dermatitis atópica.

25 De esta forma la invención proporciona los compuestos para uso en un método para tratar o evitar un trastorno o afección médica del sistema gastrointestinal, de las vías respiratorias y/o de la piel en un animal (por ejemplo un mamífero, que incluye un humano) que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento.

30 De forma adecuada, la invención proporciona un compuesto de la invención para uso en el tratamiento de un trastorno o afección médica del sistema gastrointestinal, de las vías respiratorias y/o de la piel en un animal (por ejemplo un mamífero, que incluye un humano).

El término "tratamiento", incluimos tratamiento terapéutico (curativo), paliativo y profiláctico.

El término "enfermedad", incluimos cualquier afección o trastorno que daña o interfiere con la función normal de una célula, tejido u órgano en un animal por ejemplo un mamífero, que incluye un humano.

35 Particularmente las afecciones o trastornos preferidos cuyo compuesto de la fórmula (I) como se reivindica se puede utilizar para tratamiento o prevención son afecciones del SNC como se detalla aquí.

Preparaciones Farmacéuticas

40 Los compuestos de la invención normalmente se administrarán oralmente o mediante cualquier ruta parenteral en la forma de preparaciones farmacéuticas que comprenden el ingrediente activo, opcionalmente en la forma de un ácido orgánico o inorgánico no tóxico, o base, sal de adición, en una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del trastorno y paciente que se va a tratar, así como también la ruta de administración, las composiciones se pueden administrar en dosis variadas.

45 Los compuestos de la invención también se pueden combinar con cualquiera otros fármacos útiles en el tratamiento de una afección o trastorno para el que se indican los compuestos de la invención. Ejemplos de fármacos adicionales adecuados para coadministración con los compuestos de la invención para enfermedades respiratorias incluyen: esteroides tales como beclometasona, budesonida, betametasona y fluticasona; mucolíticos; inhibidores de metaloproteínasa de matriz (MMP1); antagonistas de leucotrieno D4; antibióticos; antineoplásicos; antitusivos; nicotina; inhibidores PDE4; inhibidores PDE3/4; inhibidores elastasa; inmunosupresores tales como ciclosporina A, tacrolimus, metotrexato y pimecrolimus; agonistas adrenérgicos beta-2 tales como salbutamol, salmeterol, formoterol y fenoterol; 50 antimuscarínicos tales como tiotropio, ipratropio, aclidinio, clidinio y glicopirrolato; y cromoglicato de sodio. Ejemplos de fármacos adicionales adecuados para coadministración con los compuestos de la invención para enfermedades del SNC incluyen: anti-depresivos tales como fluoxetina, paroxetina o mirtazapina; mejoradores de cognición tal como

memantina, donepezil o miotina; antisicóticos tal como clozapina, olanzepina o litio; analgésicos tales como morfina, meperidina, fentanilo u oxycodona; u otros fármacos del SNC tales como modafinilo.

5 Los compuestos de la invención, sus sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos farmacéuticamente aceptables de cualquier entidad se pueden administrar solos pero, en terapia humana se administrarán de manera general con un excipiente, diluyente o portador farmacéutico adecuado seleccionado con respecto a la ruta pretendida de administración y práctica farmacéutica estándar.

10 Por ejemplo, los compuestos de la invención o sales o solvatos de los mismos se pueden administrar oralmente, bucalmente o sublingualmente en la forma de comprimidos, cápsulas (que incluye cápsulas de gel blandas), óvulos, elíxires, soluciones o suspensiones, que pueden contener agentes saborizantes o colorantes, para aplicaciones de suministro inmediato, retrasado, modificado, sostenido, controlado o suministro pulsátil. Los compuestos de la invención también se pueden administrar por medio de inyección intracavernosa. Los compuestos de la invención también se pueden administrar por medio de formas de dosificaciones de disolución rápidas y de dispersión rápida.

15 Dichos comprimidos pueden contener excipientes tales como celulosa microcristalina, lactosa, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico y glicina, desintegrantes tales como almidón (preferiblemente almidón de maíz, para o tapioca), glicolato de almidón de sodio, croscarmelosa de sodio y determinados silicatos complejos, y aglutinantes de granulación tales como povidona, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), sacarosa, gelatina y acacia. Adicionalmente, se pueden incluir agentes de lubricación tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, gliceril behenato y talco.

20 Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como rellenos en cápsulas de gelatina. Los excipientes preferidos a este respecto incluyen lactosa, almidón, una celulosa, lactosa o polietilenglicoles de alto peso molecular. Para suspensiones acuosas y/o elíxires, los compuestos de la invención se pueden combinar con diversos agentes saborizantes o endulzantes, colorantes o tintes, con agentes emulsificantes y/o suspensión y con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol y glicerina, y combinaciones de los mismos.

25 Las formas de dosificación de liberación pulsátil y liberación modificada pueden contener excipientes tales como aquellas detalladas para formas de dosificación de liberación inmediata junto con excipientes adicionales que actúan como modificadores del índice de liberación, estos se recubren en y/o se incluyen en el cuerpo del dispositivo. Los modificadores del índice de liberación incluyen, pero no se limitan exclusivamente a, celulosa hidroxipropilmetil, metil celulosa, carboximetilcelulosa sodio, etil celulosa, acetato de celulosa, óxido de polietileno, goma Xantano, Carbómero, copolímero de metacrilato de amonio, aceite de ricino hidrogenado, cera carnauba, cera parafina, ftalato de celulosa acetato, hidroxipropilmetil celulosa ftalato, copolímero de ácido metacrílico y mezclas de los mismos. Las formas de liberación pulsátil y liberación modificada pueden contener uno o una combinación de excipientes que modifican el índice de liberación. Los excipientes que modifican el índice de liberación pueden estar presentes dentro de la forma de dosificación es decir dentro de la matriz, y/o en la forma de dosificación por ejemplo, sobre la superficie o recubrimiento. La tecnología de formulación se puede utilizar para proporcionar una forma de dosificación oral de liberación sostenida que contiene un compuesto de la invención que tiene una duración de acción de más de 12, preferiblemente más de 18, más preferiblemente más de 24 horas.

35 Las formulaciones de dosificación de dispersión o disolución rápida (FDDF) pueden contener los siguientes ingredientes: aspartame, acesulfame potasio, ácido cítrico, croscarmelosa sodio, crospovidona, ácido diascórbico, etil acrilato, etil celulosa, gelatina, hidroxipropilmetil celulosa, estearato de magnesio, mannitol, metil metacrilato, polietilenglicol, sílice pirógena, dióxido de silicio, glicolato de almidón de sodio, sorbitol, xilitol.

40 Los compuestos de la invención también se pueden administrar parenteralmente, por ejemplo, intracavernosamente, intravenosamente, intraarterialmente, intraperitonealmente, intraventricularmente, intrauretralmente, intrasternalmente, intracranealmente. Se pueden administrar intramuscularmente o subcutáneamente, o mediante técnicas infusión. Para dicha administración parenteral se utilizan mejor en la forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, suficientes sales o glucosa para hacer la solución isotónica con sangre. Las soluciones acuosas se deben regular de forma adecuada (preferiblemente a un pH de 3 a 9), si es necesario. La preparación de formulaciones parenterales adecuadas bajo condiciones estériles se lleva a cabo fácilmente mediante técnicas farmacéuticas estándar bien conocidas por aquellos expertos en la técnica.

45 Para administración oral y parenteral a pacientes humanos, el nivel de dosificación diaria de los compuestos de la fórmula (I) de la invención o sales o solvatos de los mismos usualmente serán de 1 a 250 mg, preferiblemente 5 a 100 mg, más preferiblemente 10 a 50 mg (en dosis únicas o divididas).

55 De esta forma, por ejemplo, comprimidos o cápsulas de los compuestos de la invención o sales o solvatos de los mismos pueden contener de 2.5 mg a 250 mg del compuesto activo para administración única o dos o más en un momento, según sea apropiado. El médico en cualquier evento determinará la dosificación real será más adecuado para cualquier paciente individual y variará con la edad, peso y respuesta del paciente particular. Las dosificaciones

anteriores son de ejemplo del caso promedio. Por supuesto, pueden ser casos individuales en donde se requieren rangos de dosificaciones mayores o menores y están dentro del alcance de esta invención.

Formulación de Comprimido de Ejemplo

5 En general una formulación de comprimido normalmente puede contener normalmente entre aproximadamente 2.5 mg y 250 mg de un compuesto de acuerdo con la presente invención (o una sal del mismo) mientras los pesos de relleno del comprimido pueden variar de 50 mg a 1000 mg. Se ilustra una formulación de ejemplo para un comprimido de 10 mg:

Ingrediente	% p/p
Compuesto de Ejemplo 2	10
Lactosa	65
Almidón	21
Croscarmelosa de sodio	3
Estearato de magnesio	1

10 Los compuestos de la invención también se pueden administrar intranasalmente o mediante inhalación y se suministran convenientemente en la forma de un inhalador de polvo seco o una presentación de rociado en aerosol de una bomba de recipiente presurizado, rociado o nebulizador con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano, a hidrofluoroalcano tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la dosificación unitaria se puede determinar al proporcionar una válvula para suministrar una cantidad medida. El recipiente presurizado, bomba, rociado o nebulizador puede
 15 contener una solución o suspensión del compuesto activo, por ejemplo utilizando una mezcla de etanol y el propulsor como el solvente, que puede contener adicionalmente un lubricante, por ejemplo trioleato de sorbitán. Las cápsulas y cartuchos (hechos, por ejemplo, de gelatina) para uso en un inhalador o insuflador se pueden formular para contener una mezcla en polvo de un compuesto de la invención y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

20 Las formulaciones de polvo seco o aerosol se disponen preferiblemente de tal manera que cada dosis medida o "descarga que contiene de 1 a 50 mg de un compuesto de la fórmula (I) para el suministro al paciente. La dosis diaria general con un aerosol estará en el rango de 1 a 50 mg que se puede administrar en una única dosis o más usualmente en dosis divididos a lo largo del día.

25 Los compuestos de la invención también se pueden formular para suministro mediante un atomizador. Las formulaciones para dispositivos de atomizador pueden contener los siguientes ingredientes como solubilizantes, emulsificantes o agentes de suspensión: agua; etanol; glicerol; propilenglicol; polietilenglicoles de bajo peso molecular; cloruro de sodio; fluorocarbonos; trioleato de sorbitán; y, ácido oleico.

30 Alternativamente, los compuestos de la invención o sales o solvatos de los mismos se pueden administrar en la forma de un supositorio o pesario, o se puede aplicar tópicamente en la forma de un gel, loción hidrogel, solución, crema, ungüento o polvo. Los compuestos de la invención o sales o solvatos de los mismos también se pueden administrar dérmicamente. Los compuestos de la invención o sales o solvatos de los mismos también se pueden administrar transdérmicamente, por ejemplo, mediante el uso de un parche para la piel. También se pueden administrar mediante las rutas ocular o rectal.

35 Para uso oftálmico, los compuestos se pueden formular como suspensiones micronizadas en solución salina estéril, isotónica, ajustada a pH, o, preferiblemente, como soluciones en solución salina estéril isotónica, ajustada a pH, opcionalmente en combinación con un conservante tal como un cloruro de bencilalconio. Alternativamente, se puede formular en un ungüento tal como petrolato.

40 Para aplicación tópica a la piel, los compuestos de la invención o sales o solvatos de los mismos se pueden formular como un ungüento adecuado que contiene el compuesto activo se suspende o se disuelve en, por ejemplo, una mezcla con uno o más de los siguientes: aceite mineral; petrolato líquido; petrolato blanco; propilenglicol; cera emulsificante; y, agua. Alternativamente se pueden formular como una crema o loción adecuada, se suspenden o se disuelven en, por

ejemplo, una mezcla de uno o más de las siguientes: aceite mineral; un polietilenglicol; parafina líquida; polisorbato 60; cera de ésteres cetilo; alcohol cetearilo; 2-octildodecanol; alcohol bencílico y agua.

Generalmente, en humanos, la administración oral de los compuestos de la invención es la ruta preferida que es más conveniente.

5 Para uso veterinario, un compuesto de la invención, o una sal veterinariamente aceptable del mismo, o un solvato veterinariamente aceptable o profármaco del mismo, se administra de forma adecuada como una formulación aceptable de acuerdo con la práctica veterinaria normal y el cirujano veterinario determinará el régimen de dosificación y la ruta de administración que será más apropiado para un animal particular.

10 De esta forma, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable de cualquier entidad, en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

15 Preferiblemente, la formulación farmacéutica se formula para la administración como un régimen de dosis diario único es decir la formulación tiene una duración de acción de más de 12 horas y puede estar, por ejemplo, en la forma de un comprimido de liberación controlada.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona una formulación veterinaria que incluye un compuesto de la invención, o una sal veterinariamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable de cualquier entidad, en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador veterinariamente aceptable.

20 Las actividades biológicas y estabilidades metabólicas de los compuestos de la presente invención se determinan mediante los siguientes métodos de prueba.

Actividad del Sistema Nervioso Central (SNC)

25 Se evalúa la actividad estimuladora de los compuestos de la invención en el sistema nervioso central *in vitro* al registrar la amplitud de corriente postsináptica excitatoria (EPSC) en neuronas piramidales CA1 de hipocampo estimuladas de filetes de ratas Sprague–Dawley macho, como se describe en mayor detalle aquí adelante en la sección Experimental y Preparaciones.

Los compuestos de la invención normalmente exhiben una reducción significativa en la amplitud de pico EPSC comparado con una muestra de control no incluye el compuesto de la invención. De forma adecuada, los compuestos de la invención mejoran las corrientes AMPA en el SNC.

Estabilidad Metabólica

30 La estabilidad metabólica de los compuestos de la invención se evalúa *in vitro* utilizando hepatocitos de perro beagle criopreservados, como se describe en mayor detalle aquí adelante en la sección Experimental y Preparaciones.

35 Los compuestos de la invención normalmente exhiben un aumento significativo en estabilidad metabólica comparado con la tianeptina de control. De forma adecuada, los compuestos de la invención pueden ejercer su efecto terapéutico durante un periodo prolongado, permitiendo por lo tanto que el paciente se beneficie de alivio de los síntomas durante un periodo más largo. Adicionalmente, el paciente solo puede requerir un régimen de tratamiento de una vez al día, y esto evitará usualmente tratamientos perdidos, se espera mejor cumplimiento. Adicionalmente, los tratamientos con una duración mayor de acción permiten una relación menor pico a menores concentraciones de agente activo en el cuerpo para frecuencia dada de administración y un nivel dado de cubierta terapéutica, que puede resultar en efectos colaterales reducidos asociados con la actividad. De forma adecuada, los compuestos de la invención pueden exhibir efectos colaterales reducidos comparado con la tianeptina de control, dichos efectos colaterales asociados con tianeptina es: alteraciones gastrointestinales, tal como náusea, estreñimiento y dolor abdominal; cefalea; mareo; y, cambios en el sueño.

Ejemplos y Preparaciones

45 Ejemplo 1: ácido 2-(2-((3-cloro-6-metil-5,5-dióxido-6,11-dihidrodibenzo [c,f] [1, 2] tiazepin-11-il) amino) etoxi) acético

a) 3-cloro-11-((2-hidroxi)etil) amino)-6-metil-6,11-dihidrodibenzo [c,f] [1, 2] tiazepina 5,5-dióxido

5 A una solución de 3,11-dicloro-6-metil-6,11-dihidrodibenzo [c,f] [1,2] tiazepina 5,5-dióxido (5 g, 15.2 mmol) en etanol (50 ml) a 0°C se agrega etanolamina (0.93 g, 15.2 mmol). La mezcla de reacción luego se calienta hasta reflujo durante 3 horas, luego se enfría a temperatura ambiente y se forma un precipitado. El precipitado luego se filtra y se lava con etanol frío (3 x 10 ml) para dar el compuesto deseado (4.4 g, 82% de rendimiento), p.f. 190°C (dec.), [M/Z M+1 = 353], ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.22 (t, 2 H J= 7 Hz), 2.01 (s, 2 H), 3.25 (s, 3 H), 4.09 (t, 2 H, J= 7 Hz), 5.33 (s, 1 H), 7.3–7.6 (m, 7 H), 7.95 (s, 1 H).

b) 3, 11-dicloro-6- metil-11-((2-(prop-2-in-1-iloxi) etil) amino)-6,11-dihidrodibenzo [c,f] [1, 2] tiazepina 5,5-dióxido

10 A una solución agitada de 3-cloro-11-((2-hidroxietil) amino)-6-metil-6,11-dihidrodibenzo [c,f] [1,2] tiazepina 5,5-dióxido (1 g, 2.83 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (THF) (10 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón se agrega hidruro de sodio (0.125 g, 3.12 mmol, 60% de dispersión). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, en cuyo punto se agrega en forma de gotas bromuro de propargilo (0.37 g, 3.12 mmol) durante un periodo de 10 minutos. La mezcla de reacción luego de agita durante 2 horas adicionales. La reacción luego se apaga mediante la adición de agua (10 ml) y acetato de etilo (20 ml), las capas orgánicas se separan y se secan (sulfato de sodio anhidro). La solución resultante se concentra *in vacuo* para dar el compuesto deseado (1.05 g, 94% de rendimiento) como una goma casi blanca, [M/Z M + 1 = 391], ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.22 (t, 2 H J= 7 Hz), 2.09 (s, 2 H), 3.28 (s, 3 H), 3.4 (s, 1 H), 3.62– 3.64 (m, 2 H), 4.12 (t, 1 H, J= 7 Hz), 5.02 (s, 1 H), 7.3– 7.6 (m, 7 H), 7.95 (s, 1 H). Este sólido se utiliza sin purificación adicional.

c) ácido 2-(2-((3-cloro-6-metil-5,5-dióxido-6,11-dihidrodibenzo [c,f] [1,2] tiazepin-11-il) amino) etoxi) acético

20 Se carga un matraz con un agitador magnético, 5 ml de tetracloruro de carbono, 5 ml de acetoneitrilo, 7.5 ml de agua, 1 g (2.56 mmol) de 3-cloro-6-metil-11-((2- (prop-2-in-1-iloxi) etil) amino)-6,11-dihidrodibenzo [c,f] [1,2] tiazepina 5,5-dióxido y 2.24 g de metaperiodato de sodio. A esta solución bifásica, se agrega 16 mg de hidrato de tricloruro de rutenio y la mezcla de reacción se agita vigorosamente durante 2 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se agrega 40 ml de diclorometano (DCM), y las fases se separan. La fase acuosa superior se lava con 2 x 10 ml de DCM adicional. La fase orgánica combinada se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra *in vacuo*, el residuo resultante luego se hierve en éter para dar un sólido amorfo casi blanco higroscópico (0.81 g, 77% de rendimiento), [M/Z M + 1 = 311], ¹H RMN (300 MHz, D₆ DMSO) δ 1.22 (t, 2 H J= 7 Hz), 2.09 (s, 2 H), 3.28 (s, 3 H), 3.62 (s, 1 H), 4.16 (s, 2 H), 5.02 (s, 1 H), 7.3– 7.6 (m, 7 H), 7.95 (s, 1 H).

Ejemplo 2: ácido 2-(4-((3-cloro-6-metil-5,5-dióxido-6,11-dihidrodibenzo [c,f] [1,2] tiazepin-11-il) amino) butoxi) acético

30 a) *t*-butil 2-(4-hidroxibutoxi) acetato

35 Una solución de butano-1,4-diol (10 g, 110.96 mmol) en THF (200 ml) a 0°C bajo una atmósfera de argón se trata con hidruro de sodio (4.4 g, 110.96 mmol, 60% de dispersión en aceite), la reacción se deja calentar a temperatura ambiente durante un periodo de 1 hora. El anión crudo luego se enfría a 0°C y a esta solución *t*-butil 2-bromoacetato (21.64 g, 110.96 mmol) se agrega en forma de gotas durante 30 minutos mientras que la temperatura se mantiene por debajo de 0°C. La reacción luego se apaga con agua. La fase orgánica se separa y se lava con solución salina y se seca sobre carbonato de sodio anhidro. La muestra luego se concentra *in vacuo* para dar el compuesto deseado como un aceite (16.5 g, 73% de rendimiento), ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.45 (s, 9H), 1.62– 1.72 (m, 2 H), 3.51–3.53 (m, 1 H), 3.54–3.65 (m, 1 H), 3.93 (d, 2 H, J = 6Hz), 4.03 (d, 2 H, J = 4 Hz), 4.1–4.2 (m, 1 H). Este compuesto se utiliza sin purificación adicional.

40 b) *t*-butil2-(4-oxobutoxi) acetato

45 Se disuelve *t*-butil 2-(4-hidroxibutoxi) acetato (10 g, 48.96 mmol) en diclorometano (350 ml) y se agita a 0°C en un baño de hielo. A esta solución se agrega peryodinano Dess-Martin (22.84 g, 53.85 mmol) en varias porciones y la reacción se agita a 0°C durante 1 h. La reacción se apaga a 0°C mediante agitación con una solución de Na₂S₂O₃ (68 g en 400 ml de agua) y NaHCO₃ (saturada, acuosa, 400 ml) durante 10 min para destruir cualquier reactivo Dess-Martin que no reacciona. La mezcla de reacción se vierte en un embudo de separación y se extrae con acetato de etilo (3 x 300 ml). Las capas orgánicas se agrupan y se lavan con solución salina (80 ml), se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran para dar 9.7 g (98%) de producto casi puro, que se aísla como un aceite. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.45 (s, 9H), 1.62– 1.72 (m, 1 H), 3.51–3.53 (m, 1 H), 3.54–3.65 (m, 1 H), 3.93 (d, 2 H, J = 6Hz), 4.03 (d, 2 H, J = 4 Hz), 4.1–4.2 (m, 1 H) 1 H), 9.78 (s, 1 H).

50 c) *t*-butil 2-cloro-6-metil-5,5-dióxido-6,11-dihidrodibenzo [c,f] [1,2] tiazepin-11-il) amino) butoxi) acetato

A una suspensión agitada de 11-amino-3-cloro-6-metil-6,11-dihidrodibenzo [c,f] [1,2]tiazepina 5,5-dióxido (1.5 g, 4.86 mmol) en dicloroetano (100 ml), se agregan trietilamina (2.7 ml, 20 mmol) y *t*-butil 2-(4-oxobutoxi) acetato (1.08 g, 5.34 mmol) y se agita durante media hora a temperatura ambiente bajo argón. Después de esto se agrega

5 triacetoxiborohidruro de sodio (1.13 g, 5.34 mmol) a la mezcla de reacción con agitación continua. La mezcla de reacción se agita adicionalmente durante 24 horas, luego se diluye con diclorometano y se lava con 4% de solución acuosa de hidróxido de sodio seguido por agua. La capa orgánica se separa y la capa acuosa se extrae con diclorometano. La fase orgánica combinada se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra para dar el compuesto crudo (1.4 g) que se pone en la etapa posterior sin purificación adicional. [M/Z M+1 = 439 (-tBu)], ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.45 (s, 9H), 1.62–1.72 (m, 2 H), 3.28 (s, 3 H), 3.51–3.53 (m, 1 H), 3.54–3.65 (m, 1 H), 3.93 (d, 2 H, J = 6Hz), 4.03 (d, 2 H, J = 4 Hz), 4.1–4.2 (m, 1 H), 5.02 (s, 1 H), 7.20–7.50 (m, 7 H), 7.89 (s, 1 H).

d) ácido 2-(4-((3-cloro-6-metil-5,5-dióxido-6,11-dihidrodibenzo [c,f] [1,2] tiazepin-11-il) amino) butoxi) acético

10 A una solución de *t*-butil 2-(4-((3-cloro-6-metil-5,5-dióxido-6,11-dihidrodibenzo [c,f] [1,2] tiazepin-11-il) amino) butoxi) acetato (1.5 g, 3.03 mmol) en diclorometano (50 ml) a temperatura ambiente se agrega 5 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas dando una mezcla compleja, que se purifica mediante HPLC preparativo bajo condiciones básicas para dar el compuesto deseado como una espuma incolora clara (0.26 g, 19 % de rendimiento). [M/Z M+1 = 439], ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.62–1.72 (m, 2 H), 3.28 (s, 3 H), 3.51–3.53 (m, 1 H), 3.54–3.65 (m, 1 H), 3.93 (d, 2 H, J = 6 Hz), 4.16 (d, 2 H, J = 4 Hz), 4.1–4.2 (m, 1 H) 1 H), 5.06 (s, 1 H), 7.20–7.50 (m, 7 H), 7.89 (s, 1 H) 10.5 (amplio S, 1 H).

15 Ejemplo 3: ácido 2-((2-((3-cloro-6-metil-5,5-dióxido-6,11-dihidrodibenzo [c,f] [1,2] tiazepin-11-il) amino) etil) tio) acético

a) 3-dicloro-11-((2-mercaptoetil) amino)-6-metil-6,11-dihidrodibenzo[c,f] [1,2]tiazepina 5,5-dióxido

20 A una solución de 3,11-dicloro-6-metil-6,11-dihidrodibenzo [c,f] [1,2] tiazepina 5,5-dióxido (5 g, 15.2 mmol) y piridina (2 ml) en etanol (50 ml) a 0°C se agrega clorhidrato de tioetanolamina (1.7 g, 15.2 mmol). La mezcla de reacción luego se calienta hasta reflujo durante 3 horas, luego se enfría a temperatura ambiente y se forma un precipitado. El precipitado luego se filtra y se lava con etanol frío (3 x 10 ml) para dar el compuesto deseado (4.1 g, 73 % de rendimiento) como un sólido amorfo, p.f. 230°C (dec.), [M/Z M+1 = 369], ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.29 (t, 2 H J = 7 Hz), 2.01 (t, 2 H, J = 7 Hz), 3.24 (s, 3 H), 5.76 (s, 1 H), 7.28–7.6 (m, 7 H), 7.96 (s, 1 H).

25 b) ácido 2-((2-((3-cloro-6-metil-5,5-dióxido-6,11-dihidrodibenzo [c,f] [1,2] tiazepin-11-il) amino) etil) tio) acético

30 A una solución agitada de 3-cloro-11-((2-mercaptoetil) amino)-6-metil-6,11-dihidrodibenzo [c,f] [1,2] tiazepina 5,5-dióxido (2 g, 5.42 mmol) en acetonitrilo (20 ml) a temperatura ambiente, se agrega carbonato de potasio (1.5 g, 10.84 mmol) y ácido yodoacético (1.01 g, 5.42 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas adicionales, luego se diluye con agua (50 ml) y acetato de etilo (40 ml). La capa orgánica se separa, se lava con solución salina y se seca (MgSO₄ anhidro). La capa orgánica luego se concentra *in vacuo* para dar el compuesto deseado (1.3 g, 56% de rendimiento) como una espuma color crema. [M/Z M+1 = 427], ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.29 (t, 2 H J = 7 Hz), 2.01 (t, 2 H, J = 7 Hz), 3.24 (s, 3 H), 3.75 (s, 2 H), 5.91 (s, 1 H), 7.28–7.6 (m, 7 H), 7.96 (s, 1 H).

35 Ejemplo 4: ácido 2-((2-((3-cloro-6-metil-5,5-dióxido-6,11-dihidrodibenzo [c,f] [1,2] tiazepin-11-il) amino) etil) sulfonil) acético

40 A una solución agitada de ácido 2-((2-((3-cloro-6-metil-5,5-dióxido-6,11-dihidrodibenzo [c,f] [1,2] tiazepin-11-il) amino) etil) tio) acético (0.5 g, 1.17 mmol) en metanol (20 ml) a temperatura ambiente, se agrega Oxone (0.16 g, 1.17 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas adicionales, y luego se diluye con agua (50 ml) y acetato de etilo (40 ml). La capa orgánica se separa, se lava (1 x 20 ml de agua, 1 x 20 ml de solución salina), se seca (Na₂SO₄ anhidro) y se concentra *in vacuo* para dar el compuesto deseado como una goma color tostado (0.54 g, 100 % de rendimiento). [M/Z M + 1 = 459], ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.29 (t, 2 H J = 7 Hz), 2.37 (t, 2 H, J = 7 Hz), 3.24 (s, 3 H), 4.28 (s, 2 H), 5.91 (s, 1 H), 7.28–7.6 (m, 7 H), 7.96 (s, 1 H).

Ejemplo 5: ácido 5-((3-cloro-6-metil-5,5-dióxido-6,11-dihidrodibenzo [c,f] [1,2] tiazepin-11-il) amino) pentanamida

a) 5-((*t*-butoxicarbonil) amino) pentanoico

45 A una solución que contiene ácido 5-aminovalérico (5.85 g, 0.05 mol) en 100 ml de 2 por ciento de hidróxido de sodio acuoso y 100 ml de dioxano se agrega en forma de gotas una solución que contiene di-*t*-butildicarbonato (10.9 g, 0.05 mol) en 40 ml de dioxano. La mezcla de reacción se agita durante 18 horas y luego se acidifica a pH 3 utilizando ácido clorhídrico 1N. La mezcla acidificada se extrae tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas se combinan, se lavan con agua, y se secan sobre sulfato de sodio anhidro para producir 10.1 g (93.5 % de rendimiento) del compuesto deseado como un sólido cristalino blanco, p.f. 47–49°C.

50 b) *t*-butil (5-amino-5-oxipentil) carbamato

5 Se agrega en forma de gotas isobutil cloroformiato (1.55 ml, 12 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) durante aproximadamente 5 minutos a una solución agitada vigorosamente de ácido 5-((*t*-butoxicarbonil) amino) pentanoico (2.61 g., 12 mmol) y N-metilmorfolino (1.32 ml., 12 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) a -15°C , aunque mantener la temperatura de reacción entre -25°C y -15°C . La mezcla de reacción se agita durante 12 minutos, y luego 10 ml de una solución de amoniaco en metanol (saturado a 0°C) se agrega en forma de gotas durante 30 minutos a aproximadamente -15°C . La mezcla de reacción se agita 30 minutos adicionales en frío, y luego se deja calentar a temperatura ambiente y se deja agitar durante la noche. La suspensión blanca espesa se diluye con agua, se concentra *in vacuo* para retirar los solventes orgánicos y luego se extrae con acetato de etilo (150 ml). La solución de acetato de etilo se lava con agua, 10% de bisulfato potasio, agua y solución salina, se seca (sulfato de sodio anhidro), y se evapora para dar 1.54 g (59% de rendimiento) del producto sólido blanco; p.f. $136-139^{\circ}\text{C}$, $[\text{M}/\text{Z M} + 1 = 217 \text{ \& } 161 \text{ (-tBu)}]$.

c) clorhidrato de 5-aminopentanamida

15 A una solución de *t*-butil (5-amino-5-oxipentil) carbamato (1.5 g, 6.94 mmol) en éter (20 ml) se agrega ácido clorhídrico 1M en dioxano (10 ml) y la mezcla de reacción se agita durante 1 hora. El precipitado se filtra y se lava con éter frío, para dar el compuesto deseado como una espuma blanca (1 g, 98 % de rendimiento). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, D_6 DMSO) δ 1.50 (s, 2 H), 2.04 (s, 2 H), 2.46 (s, 2 H), 2.69 (app d, 2 H), 7.34 (s, 2 H), 8.04 (s, 3 H).

d) 5-((3-cloro-6-metil-5,5-dióxido-6,11-dihidrodibenzo [c,f] [1,2] tiazepin-11-il) amino) pentanamida

20 A una solución de 3,11-dicloro-6-metil-6,11-dihidrodibenzo [c,f] [1,2] tiazepina 5,5-dióxido (1 g, 3.05 mmol) en acetonitrilo (50 ml) a 0°C se agrega trietilamina (2 ml), seguido por la adición de clorhidrato de 5-aminopentanamida (0.465 g, 3.05 mmol) y la mezcla se agita durante 1 hora. La mezcla de reacción luego se concentra *in vacuo* para dar el producto crudo como aceite. El producto luego se aísla mediante cromatografía flash (eluyente metanol : diclorometano (1:10)) para dar 0.85 g (68% de rendimiento) del compuesto deseado como una espuma tostada. $[\text{M}/\text{Z M} + 1 = 408]$, $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.23-1.26 (m, 4H), 2.05 (s, 2 H), 2.1(s, 1 H), 2.15 (s, 1 H), 3.19 (s, 3 H) 5.68 (s, 1 H), 7.20-7.50 (m, 7 H), 7.93 (s, 1 H).

25 Ejemplo 6: 5-((3-cloro-6-metil-5,5-dióxido-6,11-dihidrodibenzo [c,f] [1,2] tiazepin-11-il) amino)-3,3-dimetilpentanoato de etilo

a) ácido 5-etoxi-3,3-dimetil-5-oxopentanoico

30 Una suspensión de anhídrido 3,3-dimetilglutárico (9.0 g, 63.4 mmol) y dimetilaminopiridina (0.77 g, 6.3 mmol) en trietilamina (8.8 ml, 63.4 mmol) y etanol (75 ml) se calienta hasta reflujo durante la noche. El etanol se retira *in vacuo*, y el residuo luego se disuelve en acetato de etilo (150 ml), se lava sucesivamente con ácido cítrico (1 M, 3 x 100 ml), agua y se seca sobre MgSO_4 , y se concentra *in vacuo* para proporcionar el compuesto deseado (11.06 g, 100%) como un aceite incoloro que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional. $[\text{M}/\text{Z M} + 1 = 188]$.

b) etil 5-hidroxi-3,3-dimetilpentanoato

35 A una solución de ácido 5-etoxi-3,3-dimetil-5-oxopentanoico (10 g, 53.3 mmol) en THF (250 ml) se agrega 1M THF borano (53.3 ml) durante un periodo de 1 hora. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 6 horas, luego se agrega metanol (100 ml) a la mezcla de reacción y se concentra *in vacuo*. Esto se repite 2 veces más para dar el compuesto deseado (9 g, 97%) como un aceite incoloro que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional. $[\text{M}/\text{Z M} + 1 = 174]$.

c) 3,3-dimetil-5-oxopentanoato de etilo

40 Se disuelve 5-hidroxi-3,3-dimetilpentanoato de etilo (8.5 g, 48.8 mmol) en diclorometano (350 ml) y se agita a 0°C en un baño de hielo. A esta solución se agrega peryodinano Dess-Martin (22.76 g, 53.7 mmol) en varias porciones y la reacción se agita a 0°C durante 1 hora. La reacción se apaga a 0°C mediante agitación con una solución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (68 g en 400 ml de agua) y NaHCO_3 (saturado, acuoso, 400 ml) durante 10 min para destruir cualquier reactivo Dess-Martin que no reacciona. La mezcla de reacción se vierte en un embudo de separación y se extrae con acetato de etilo (3 x 300 ml). Las capas orgánicas se agrupan y se lavan con solución salina (80 ml), se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentra *in vacuo* para dar 8.05 g (95 % de rendimiento) de producto casi puro, que se aísla como un aceite. $[\text{M}/\text{Z M} + 1 = 186]$. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.15 (s, H), 2.40 (s, 2 H), 2.50 (m, 2 H), 3.12 (d, 3 H, $J = 7$ Hz), 4.10 (m, 2 H) 9.85 (s 1 H).

d) 5-((3-cloro-6-metil-5,5-dióxido-6,11-dihidrodibenzo [c,f] [1,2] tiazepin-11-il) amino)-3,3-dimetilpentanoato de etilo

50 A una suspensión agitada de 11-amino-3-cloro-6-metil-6,11-dihidrodibenzo [c,f] [1,2] tiazepina 5,5-dióxido (1.5 g, 4.86 mmol) en dicloroetano (100 ml), se agregan trietilamina (2.7 ml, 20 mmol) y 3,3-dimetil-5-oxopentanoato de etilo (0.92 g, 5.34 mmol) y se agita durante media hora a temperatura ambiente bajo argón. Después de esto se agrega

5 triacetoxiborohidruro de sodio (1.13 g, 5.34 mmol) a la mezcla de reacción con agitación continua y entonces la mezcla de reacción se agita adicionalmente durante 24 horas. La mezcla de reacción luego se diluye con diclorometano y se lava con 4% de solución acuosa de hidróxido de sodio seguido por agua. La capa orgánica se separa y la capa acuosa se extrae con diclorometano. La fase orgánica combinada se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra para dar el compuesto crudo (2.1 g) que se pone en la etapa posterior. [M/Z M + 1 = 466] ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.22 (s, 6H), 2.39 (s, 2 H), 2.61(amplio m, 2 H), 3.12 (d, 3 H, J = 7 Hz), 3.24 (s, 3 H), 4.10 (m, 2 H), 5.47 (s, 1 H), 7.3– 7.6 (m, 7 H), 7.91 (s, 1 H).

Estabilidad Metabólica

10 El compuesto de prueba (1 μM) se incuba con hepatocitos de perros beagle criopreservados en 3 millones de células por ml, en 300 μL de medio de Leibovitz para un periodo total de 90 min. Durante este periodo, se toman alícuotas de 25 μL a 1, 10, 30, 50, 70 & 90 minutos y se apagan en acetónitrilo. Se centrifugan muestras apagadas para sedimentar la proteína precipitada, y se retira el sobrenadante para análisis LC–MS–MS (cromatografía líquida de alto desempeño acoplada a un espectrómetro de masa tándem) para cuantificar la cantidad del compuesto de prueba progenitor restante. Se determina la constante del índice de eliminación de primer orden (k) de una gráfica de log natural del compuesto de prueba progenitor restante versus tiempo, y se utiliza para calcular una vida útil de estabilidad metabólica (T_{1/2}), en donde T_{1/2} = Ln2/k en donde k = constante de índice de eliminación. Los resultados se muestran en la tabla adelante:

	Cl _{int} (μL/min/10 ⁶ células)	t _{1/2} (mins)	PPB, % unido	PPB, F _u
Tianeptina	4.5	155	92	0.08
Ejemplo 2	0.3	2062	82	0.18

Cl_{int} representa depuración intrínseca calculada con el índice de desaparición del compuesto de prueba en unidades de μL/min/millones de células de PPB, % unido representa el porcentaje de compuesto unido a las proteínas PPB, F_u representa la fracción del compuesto que no se une a las proteínas

20 La vida útil de estabilidad metabólica de un compuesto del Ejemplo 2 (2062 minutos) es más de 10 veces la vida útil de estabilidad metabólica de tianeptina (155 minutos). Más aún, la fracción de la cantidad de un compuesto del Ejemplo 2 que no es la proteína unida (PPB, F_u de 0.18) es más del doble comparado con tianeptina (PPB, F_u de 0.08), indicando por lo tanto que un compuesto de la invención es potencialmente más adecuado para la coadministración con un agente activo farmacéutico adicional que tianeptina.

25 Actividad Electrofisiológica (SNC)

Preparación de Portaobjetos

30 Se utilizan en este estudio ratas macho Sprague–Dawley, de 15 a 20 días de edad al momento de la cirugía. En el día del experimento, los animales se anestesian terminalmente utilizando isoflurano, se dislocan cervicalmente, y se decapitan. El cerebro se retira y se preparan portaobjetos de cerebro parasagital de 400 μm de grueso utilizando un Leica VT1000S. Los portaobjetos se mantienen en un fluido cerebroespinal artificial (ACSF) de la siguiente composición (en mM, solución acuosa): 127 NaCl; 1.9 KCl; 1.2 KH₂PO₄; 2.4 CaCl₂; 1.3 MgCl₂; 26 NaHCO₃; y, 10 D–glucosa, burbujeado con una mezcla de 95% de O₂/5% de CO₂, a temperatura ambiente durante 1 hora después de cortar antes de empezar los registros electrofisiológicos.

Registros de células enteras

35 Los registros de células enteras de EPSC AMPA–kainato de sinapsis de asociación de comisura del hipocampo CA1 (c/a) se pueden obtener utilizando métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica, por ejemplo, mediante el método de Kole (Eur. J. Neurosci 16, 807–816 (2002)). En particular, una hora después de la preparación de la pieza, se transfieren piezas individuales a una cámara hecha a la medida continuamente perfundida con ACSF a un índice de 4–10 ml.min⁻¹ de la siguiente composición (en mM, solución acuosa): 127 NaCl; 1.9 KCl; 1.2 KH₂PO₄; 2.4 CaCl₂; 1.3 MgCl₂; 26 NaHCO₃; y, 10 D–glucosa, se equilibra con una mezcla de 95% de O₂/5% de CO₂. Se realizan registros de célula entera a temperatura ambiente de neuronas piramidales CA1 del hipocampo utilizando la versión “visualizada” de la técnica de fijación de membranas utilizando un amplificador Multiclamp 700B. Se extraen electrodos de pipeta de fijación de vidrio de borosilicato de pared delgada y tienen resistencias de entre 3 y 8 MΩ cuando se carga con la

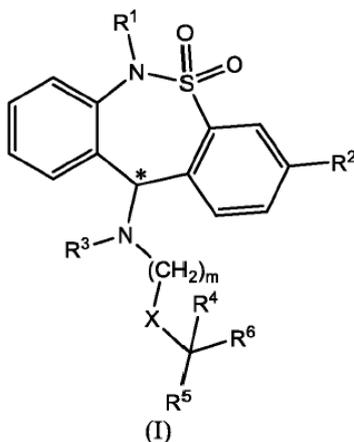
5 solución acuosa intracelular de la siguiente composición (en mM): 140 K-gluconato; 10 KCl; 1 EGTA-Na; 10 HEPES; 2 Na₂ATP. La osmolaridad y pH se ajustan con sacarosa y KOH, respectivamente, a 310mOsm y 7.4, respectivamente). Las respuestas sinápticas se evocan con un electrodo de estimulación concéntrica bipolar que se ponen dentro de la ruta colateral Schaffer con el propósito de estimular corrientes postsinápticas en la neurona registrada y se posiciona 200–500 mm subyacente a la pipeta de registros. Los estímulos son 1–10 V y 0.2s de duración. Se utiliza una frecuencia de estimulación de 0.1 Hz. Los valores de corrientes sinápticas representan el promedio de 6 experimentos. Se realizan registros a temperatura ambiente. Los niveles de EPSC de control (es decir en la ausencia de un compuesto de prueba) se registran mediante por lo menos 10 minutos antes de la aplicación del compuesto de prueba. A los compuestos de prueba 10 μM se les aplica un baño. Un registro electrofisiológico representativo del compuesto de Ejemplo 2 se muestra en la Figura 1 lo que demuestra que el compuesto facilita la transmisión excitatoria en la región CA1 del hipocampo. Los cambios en los parámetros EPSC se calculan como un porcentaje del control y se expresan como la media ± S.E.M (n = 6).

10 La aplicación de baño de 10 μ M del compuesto de Ejemplo 2 aumenta la amplitud de control EPSC en 224.67 ± 34.27 % con elevación de amplitud EPSC media de -44.06 ± 6.06 pA a 94.88 ± 17.42 pA luego de aplicación.

15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:



5 o una sal farmacéuticamente o veterinariamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente o veterinariamente aceptable del mismo,

en donde:

R¹ y R³ cada uno representa independientemente, en cada ocurrencia cuando se utiliza aquí, H o alquilo C₁ a C₆;

R² representa halo;

R⁴ y R⁵ cada uno representa independientemente H;

10 R⁶ representa -C(O)OR⁹;

X representa O o S;

R⁹ representa H o alquilo C₁ a C₆;

y,

m es un entero de 1 a 6 inclusive.

15 2. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en donde R¹ representa alquilo C₁ a C₆, preferiblemente metilo.

3. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 o 2, en donde R² representa cloro.

4. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R³ representa H o alquilo C₁ a C₄, preferiblemente H.

20 5. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R⁹ representa H o alquilo C₁ a C₆, preferiblemente H.

6. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde X representa O.

7. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde m es 1 a 4 inclusive.

25 8. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en donde:

R¹ representa metilo;

R² representa cloro;

R³ representa H;

R⁴ y R⁵ ambos representan H;

R⁶ representa -C(O)OR⁹;

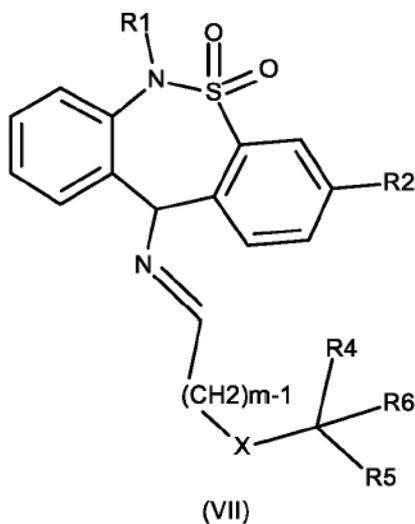
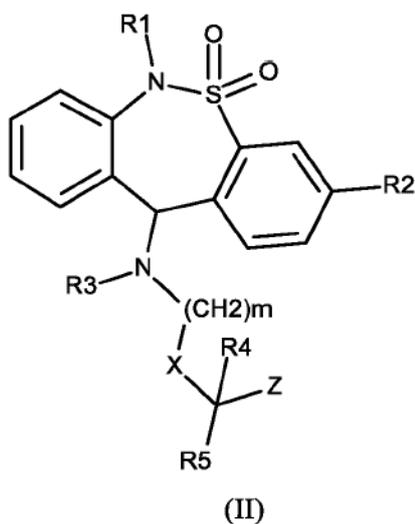
5 R⁹ representa H;

X representa O; y

m es 4.

10 9. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el compuesto de la fórmula (I) comprende sustancialmente el enantiómero (R) o (S), con respecto a el carbono alifático marcado con un asterisco (*) en la fórmula (I).

10. Un compuesto de la fórmula (II) o (VII):

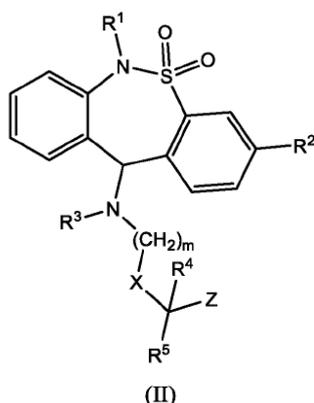


en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X y m son como se define para un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes y Z en un compuesto de la fórmula (II) representa el grupo $-C\equiv CH$ o $-SH$.

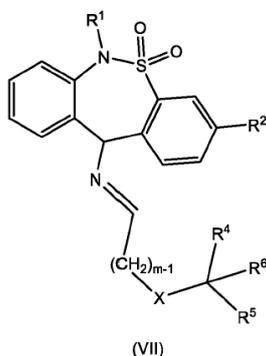
5 11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable de cualquier entidad, junto con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable; preferiblemente en donde la composición tiene una duración de acción de más de 12 horas; preferiblemente en donde la composición es para administración oral; preferiblemente en donde la composición es para administración inhalada o tópica, tal como inhalación pulmonar.

10 12. Un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable de cualquier entidad o una composición farmacéutica que contiene cualquiera de los anteriores, para uso como un medicamento humano; preferiblemente para uso en el tratamiento de un trastorno o afección médica del sistema nervioso central en un humano o para uso en el tratamiento de un trastorno o afección médica del sistema gastrointestinal, de las vías respiratorias y/o de la piel en un humano.

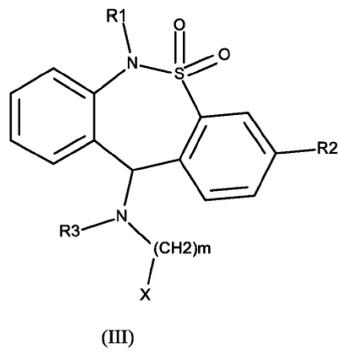
15 13. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable de cualquier entidad, que comprende oxidar el grupo $-C=CH$ o el grupo tiol en un compuesto de la fórmula (II):



20 en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X y m son como se definió previamente para un compuesto de la fórmula (I), y Z representa $-C\equiv CH$ o $-SH$; o un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable de cualquier entidad, que comprende reducir un compuesto de la fórmula (VII):



25 en donde R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , X y m son como se definió previamente para un compuesto de la fórmula (I); o un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable de cualquier entidad, que comprende la alquilación del grupo designado como X en un compuesto de la fórmula (III):



en donde R¹, R², R³ y m son como se define para un compuesto de la fórmula (I), y X representa O o S.

Figura 1

