

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 605 466**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)  
**A61K 31/55** (2006.01)  
**A61P 3/04** (2006.01)  
**A61P 13/00** (2006.01)  
**A61P 13/02** (2006.01)  
**A61P 15/10** (2006.01)  
**A61P 43/00** (2006.01)  
**C07D 498/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.03.2011 PCT/JP2011/055759**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **15.09.2011 WO11111817**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.03.2011 E 11753475 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.08.2016 EP 2546255**

54 Título: **Compuesto de benzacepina**

30 Prioridad:

**12.03.2010 US 313133 P**

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

**14.03.2017**

73 Titular/es:

**ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)  
 3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku  
 Tokyo 103-8411, JP**

72 Inventor/es:

**KOSHIO, HIROYUKI;  
 ASAI, NORIO;  
 TAKAHASHI, TAISUKE;  
 SHIMIZU, TAKAFUMI;  
 NAGAI, YASUHITO;  
 KAWABATA, KEIKO y  
 THOR, KARL BRUCE**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 605 466 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

Compuesto de benzacepina

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un compuesto de benzacepina que es útil como principio activo de una composición farmacéutica, en particular una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de enfermedades relacionadas con el receptor 5-HT<sub>2C</sub>, en particular incontinencia tal como incontinencia urinaria de esfuerzo, incontinencia urinaria de urgencia, incontinencia urinaria mixta, y similares, disfunción sexual tal como síndrome de disfunción eréctil y similares, obesidad y similares.

**Técnica anterior**

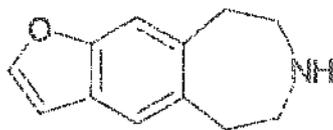
15 Un receptor de serotonina 2C (5-HT<sub>2C</sub>) es uno de los receptores de serotonina, un transmisor relacionado con diversas funciones fisiológicas en el cuerpo biológico. Su expresión se ha reconocido principalmente en el sistema nervioso central (cerebro/médula espinal).

20 Una acción anoréctica se conoce como una función fisiológica del receptor 5-HT<sub>2C</sub> central, y la rebaja de la acción de diversos agonistas del receptor 5-HT<sub>2C</sub> en la ingesta de alimento se ha presentado en ratas (Documentos 1 y 2 que no son patente). Además, se ha confirmado que la acción anti-obesidad en humanos se exhibe debido a la acción anoréctica del agonista del receptor 5-HT<sub>2C</sub> (Documento 3 que no es patente).

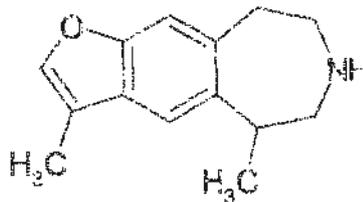
25 El receptor 5-HT<sub>2C</sub> central se ve implicado en el control de las funciones nerviosas periféricas y se ha presentado que la erección del pene en ratas está inducida por el agonista del receptor 5-HT<sub>2C</sub> (Documento 4 que no es patente) y que el tiempo necesario desde la penetración hasta la eyaculación en el experimento para el comportamiento de apareamiento en monos se prolonga (Documento 5 que no es patente. Además, se ha presentado que el agonista del receptor 5-HT<sub>2C</sub> aumenta la resistencia de la uretra cuando se aumenta la presión abdominal en ratas (Documento 6 que no es patente). Además, se ha presentado que en modelos de enfermedad con dolor neuropático/inflamatorio en ratas, la eficacia se exhibe por medio de administración intraespinal del agonista del receptor 5-HT<sub>2C</sub> (Documentos 7 y 8 que no son patente). Se consideran diversas aplicaciones clínicas para los agonistas del receptor 5-HT<sub>2C</sub>, en particular en fármacos anti-obesidad, fármacos para el tratamiento de la disfunción eréctil, fármacos para el tratamiento de la eyaculación, fármacos para el tratamiento de incontinencia urinaria de esfuerzo, fármacos para el tratamiento de dolor neuropático/inflamatorio o similares.

35 Como agonista de receptor 5-HT<sub>2C</sub>, se ha presentado un derivado de benzacepina, y como derivado de benzacepina tricíclico, por ejemplo, se conocen un Compuesto A (Documento de Patente 1) y Compuesto B (Documento de Patente 2).

40 [Quim. 1]



Compuesto A

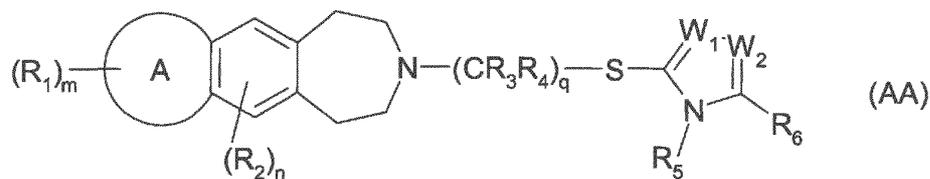


Compuesto B

45 Como otros agonistas de receptor 5-HT<sub>2C</sub>, se han presentado derivados de benzacepina bicíclicos (Documento de Patente 3, Documento de Patente 4 y Documento de Patente 5).

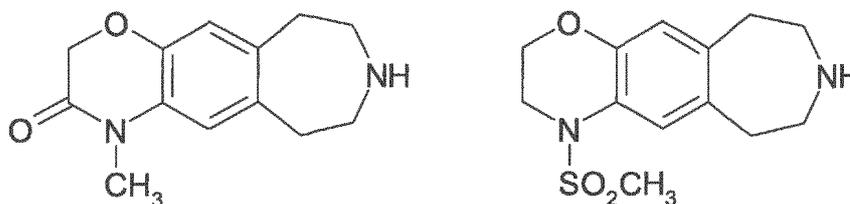
50 Como derivado de 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidro-1H-azepino[4,5-g]quinolina o un derivado de 3,4,6,7,9,10-hexahidro[1,4]oxazino[2,3-h]benzacepina, que es un derivado de benzacepina tricíclico, se conoce un compuesto de fórmula (AA) que es un modulador de Dopamina D3 y que es útil para toxicomanía central y dependencia de fármacos (Documento de Patente 6).

[Quim. 2]



5 Además, en el presente documento, los siguientes compuestos se divulgan como intermedio sintético para la fórmula (AA).

[Quim. 3]

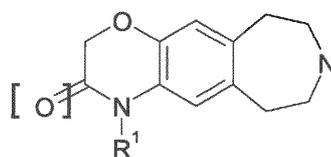


10

Además, existe un informe sobre la relación de estructura-actividad de un compuesto específico de fórmula (AA) (Documento 9 que no es patente), y en este informe, se describe que se usó el compuesto siguiente en la preparación del compuesto de fórmula (AA).

15

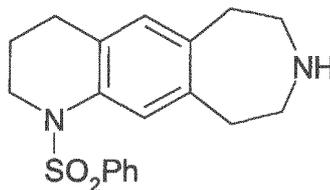
[Quim. 4]



20

Además, existe un informe sobre el antagonista del receptor 5-HT<sub>6</sub> (Documento 10 que no es patente) y se divulga que para el compuesto siguiente, la potencia sobre el receptor 5-HT<sub>6</sub> se pierde por modificación de un anillo condensado con benzacepina a partir de un anillo de 5 miembros hasta un anillo de 6 miembros.

[Quim. 5]



25

No obstante, en los documentos que divulga dichos derivados de benzacepina, no existe divulgación alguna sobre la actividad del agonista del receptor 5-HT<sub>2C</sub> del derivado de 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidro-1H-azepino[4,5-g]quinolina o el derivado 3,4,6,7,9,10-hexahidro[1,4]oxazino[2,3-h][3]benzacepina.

30

**Documento de la técnica anterior**

**Documento de patente**

35 [Documento de Patente 1] WO 2002/074746

[Documento de Patente 2] WO 2003/086306

[Documento de Patente 3] WO 2005/042490

[Documento de Patente 4] WO 2005/042491

[Documento de Patente 5] WO 2005/003096

40 [Documento de Patente 6] WO 2005/118549

**Documento que no es patente**

- [Documento 1 que no es patente] Obesity, 2008, vol. 17, pp. 494-503
- 5 [Documento 2 que no es patente] Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2002, vol. 26, pp. 441-449
- [Documento 3 que no es patente] Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2008, vol. 325, pp. 577-587
- [Documento 4 que no es patente] European Journal of Pharmacology, 2004, vol. 483, pp. 37-43
- 10 [Documento 5 que no es patente] Psychopharmacology, 1993, vol. 111, pp. 47-54
- [Documento 6 que no es patente] American Journal of Physiology: Renal Physiology, 2009, vol. 297, pp. 1024-1031
- [Documento 7 que no es patente] Pain, 2004, vol. 108, pp. 163-169.
- [Documento 8 que no es patente] Anesthesia and Analgesia, 2003, vol. 96, pp. 1072-1078
- 15 [Documento 9 que no es patente] Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2008, vol. 18, pp. 901-907
- [Documento 10 que no es patente] Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2008, vol. 18, pp. 5698-5700

**Sumario de la invención****Problemas a solucionar por la invención**

- 20 Se proporciona un compuesto de benzacepina que es útil como principio activo para una composición farmacéutica, en particular una composición farmacéutica para tratar o prevenir las enfermedades relacionadas con el receptor 5-HT<sub>2C</sub>, en particular incontinencia tal como incontinencia urinaria de esfuerzo, incontinencia urinaria de urgencia, incontinencia urinaria mixta, y similares, disfunción sexual tal como síndrome de disfunción eréctil, obesidad y similares.
- 25

**Medios para solucionar el problema**

- 30 Los presentes inventores han estudiado de forma amplia los compuestos que tienen actividad de agonista de receptor 5-HT<sub>2C</sub>, y como resultado de ello, han encontrado que los compuestos de benzacepina de la presente invención tienen actividad de agonista de receptor 5-HT<sub>2C</sub>, completando de este modo la presente invención.

- 35 Específicamente, la presente invención se refiere a 11-ciclopropil-1-(2-metoxietil)-2,3,4,6,7,8,9,10-1H-azepino[4,5-g]quinolona, 4-(3-metoxipropil)-2,3,4,6,7,8,9,10-octahidro[1,4]oxazino[2,3-h]benzacepina, 5-ciclopropil-4-[(2R)-2-metoxipropil]-2,3,4,6,7,8,9,10-octahidro[1,4]oxazino[2,3-h]benzacepina, y sus sales.

Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la presente invención o una de sus sales y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 40 Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para prevenir o tratar enfermedades relacionadas con el receptor 5-HT<sub>2C</sub>, que comprende uno de estos compuestos o una de sus sales.

- 45 Además, la presente invención se refiere al uso de estos compuestos o sus sales para la preparación de una composición farmacéutica para prevenir o tratar la incontinencia urinaria de esfuerzo y la incontinencia urinaria mixta. También se refiere a estos compuestos o sus sales para su uso en la prevención o tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo y la incontinencia urinaria mixta.

**Efectos de la invención**

- 50 Los compuestos de la invención y sus sales tienen actividad de agonista del receptor 5-HT<sub>2</sub> y se pueden usar como un agente para prevenir o tratar enfermedades relacionadas con el receptor 5-HT<sub>2C</sub>.

- 55 En este caso, los ejemplos de enfermedades relacionadas con el receptor de 5-HT<sub>2C</sub> incluyen incontinencia tal como incontinencia urinaria de esfuerzo, incontinencia urinaria de urgencia, incontinencia urinaria mixta, y similares, disfunción sexual tal como síndrome de disfunción eréctil y similares, obesidad, y similares.

**Realizaciones para llevar a cabo la invención**

- 60 A continuación, la presente invención se describe con detalle.

- 65 En la presente memoria descriptiva, el "alquilo" incluye un alquilo lineal y un alquilo ramificado. Por consiguiente, "alquilo C<sub>1-6</sub>" es un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y sus ejemplos específicos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares, en otra realización, metilo, etilo, propilo, isopropilo, en una realización adicional, metilo, etilo, en una realización adicional, metilo, y en una realización todavía adicional, etilo.

El "alquileo" es un grupo divalente formado por la retirada de un átomo cualquiera de hidrógeno del "alquilo" anterior. Por consiguiente, el "alquileo C-16" es un alquileo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y sus ejemplos específicos incluyen metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, metilmetileno, dimetilmetileno, etilmetileno, metilmetileno, dimetiletieno, etiletieno y similares, en otra  
5 realización, metileno, etileno, y en una realización adicional metileno.

El "arilo" es un grupo de anillo de hidrocarburo aromático monocíclico a tricíclico que tiene de 6 a 14 átomos de carbono. Sus ejemplos específicos incluyen fenilo y naftilo, en otra realización, fenilo, y en una realización adicional, naftilo.  
10

El "cicloalquilo" es un grupo de anillo de hidrocarburo saturado, el cicloalquilo puede tener un puente y puede estar condensado con un anillo de benceno, y una parte de los enlaces pueden ser insaturados. Por consiguiente, los ejemplos específicos de "cicloalquilo C<sub>3-8</sub>" incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclooctadienilo, norbornilo, biciclo[2.2.2]octilo, indanilo, indenilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y similares.  
15

El "anillo hetero" es un grupo monovalente de un grupo monocíclico a heterocíclico de 3 a 15 miembros, en otra realización, de 5 a 10 miembros, que contiene de 1 a 4 hetero átomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, e incluye un anillo saturado, un anillo aromático, y uno de sus grupos de anillo parcialmente hidrogenado.  
20 El átomo de anillo, azufre o nitrógeno se puede oxidar para formar un óxido o un dióxido. Sus ejemplos específicos incluyen anillos hetero aromáticos monocíclicos tales como pirrolilo, furilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxdiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo y similares, anillos hetero aromáticos bicíclicos tales como indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, ftalazinilo, benzotiadiazolilo y similares, anillo hetero aromáticos tricíclicos tales como carbazolilo, dibenzo[b,d]furanilo, dibenzo[b,d]tienilo y similares, anillos hetero no aromáticos monocíclicos, tales como azetidino, pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, azepanilo, diazepanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiridinilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, dioxolanilo, dioxanilo, tetrahidropiranilo, y similares, anillo hetero no aromáticos bicíclicos tales como indolinilo, tetrahydroquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, dihidrobenciimidazolilo, tetrahydrobencimidazolilo, tetrahydroquinoxalinilo, dihydroquinoxalinilo, dihydrobenzoxazolilo, dihydrobenzoxazinilo, dihydrobenzofurilo, cromanilo, cromenilo, metilendioxifenilo, etilendioxifenilo y similares, anillos hetero con puente tales como quinuclidinilo y similares, en otra realización, un anillo hetero monocíclico a bicíclico de 5 a 10 miembros, en una realización adicional, un anillo hetero monocíclico de 5 a 6 miembros, y en una realización adicional, un anillo hetero aromático monocíclico de 5 a 6 miembros.  
35

El "anillo hetero aromático" es un anillo hetero aromático de monocíclico a bicíclico de 5 a 10 miembros entre "anillo hetero" anteriores, y sus ejemplos específicos incluyen pirrolilo, furilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, ftalazinilo y similares, y en otra realización, furilo, tienilo, pirazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo y pirazilo.  
40

El "amino cíclico" es un anillo hetero no aromático de 5 a 7 miembros que tiene una posición de enlace en un átomo de nitrógeno entre los "anillos hetero" anteriores, y sus ejemplos específicos incluyen pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, azepanilo, diazepanilo, morfolinilo y tiomorfolinilo.  
45

El "anillo hetero que contiene oxígeno" es un grupo monovalente de un anillo no aromático de 5 a 6 miembros que puede estar condensador con un anillo de benceno que tiene uno o dos átomos de oxígeno como átomos que constituyen el anillo. Sus ejemplos específicos incluyen tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, dioxolanilo, dioxanilo, dihydrobenzofuranilo, dihydrocloromenilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, dihydrodioxinilo, dihydrobenzodioxinilo, dihydropiranilo, dioxinilo, cromenilo y benzodioxinilo.  
50

El "halógeno" significa -F, -Cl, -Br o -I, y en otra realización, -F, -Cl o -Br.

El "halógeno alquilo C<sub>1-6</sub>" es un alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más átomos de halógeno, y sus ejemplos específicos incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, fluoroetilo, cloroetilo, bromoetilo, fluoropropilo, dicloropropilo, fluorocloropropilo y similares, y en otra realización, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo y fluoropropilo.  
55

En la presente memoria descriptiva, la expresión "que se puede estar sustituido" significa sustituido o no sustituido con 1 a 5 sustituyentes. Además, tiene una pluralidad de sustituyentes, siendo los sustituyentes iguales o diferentes unos de otros.  
60

Los ejemplos específicos del sustituyente para el "alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido", "alquileo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido", "cicloalquilo (C<sub>3-8</sub>) que puede estar sustituido", " arilo que puede estar sustituido", o "anillo hetero que puede estar sustituido" de R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> incluyen amino, nitro, ciano, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno alquilo C<sub>1-6</sub>, -OH,  
65

alquilen C<sub>1-6</sub>-OH, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilen C<sub>1-6</sub> alquilo C<sub>1-6</sub>, -alquilen C<sub>1-6</sub> cicloalquilo, alquilen C<sub>1-6</sub>-arilo, -alquilen C<sub>1-6</sub>-hetero anillo, -CO-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CO-alquilen C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CO-cicloalquilo, -CO-arilo, -CO-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -CO-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CO-O-alquilen C<sub>1-6</sub>-arilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, un anillo hetero y similares.

5 En este caso, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son iguales o diferentes y cada uno representa -H o alquilo C<sub>1-6</sub>.

La presente invención va destinada a los siguientes compuestos:

10 11-ciclopropil-1-(2-metoxietil)-2,3,4,6,7,8,9,10-octahidro-1H-azepino[4,5-g]quinolina,  
4-(3-metoxipropil)-2,3,4,6,7,8,9,10-octahidro[1,4]oxazino[2,3-h][3]benzacepina,  
5-ciclopropil-4-[(2R)-2-metoxipropil]-2,3,4,6,7,8,9,10-octahidro[1,4]oxazino[2,3-h][3]benzacepina,

y sus sales.

15 Los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de tautómeros o isómeros geométricos dependiendo del tipo de sustituyentes. En la presente memoria descriptiva, los compuestos de la presente invención se describen únicamente en una forma isomérica, aunque la presente invención incluyen otro isómero, tal como una forma aislada de los isómeros, o una de sus mezclas.

20 Además, los compuestos de la presente invención pueden tener átomos de carbono asimétricos o asimetría axial en algunos casos, y por consiguiente, pueden existir en forma de isómeros ópticos. La presente invención incluye tanto la forma aislada de los isómeros ópticos de los compuestos de la presente invención como una de sus mezclas.

25 Además, la sal del compuesto de la presente invención es una sal farmacéuticamente aceptable y puede formar una sal de adición de ácido o una sal con una base, dependiendo del tipo de sustituyentes. Sus ejemplos específicos incluyen sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares, y con ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluitartárico,  
30 ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido aspártico, ácido glutámico y similares, y sales con bases inorgánicas tales como sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio y similares o bases orgánicas tales como metilamina, etilamina, etanolamina, lisina, ornitina y similares, sales de diversos amino ácidos o derivados de amino ácido tales como acetilleucina y similares, sales de amonio, etc.

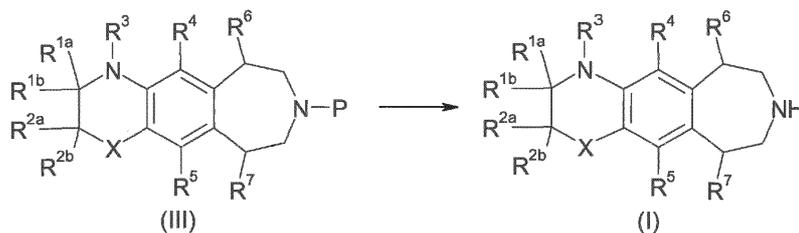
35 Además, la presente invención también incluye diversos hidratos o solvatos, y sustancias cristalinas poliméricas de los compuestos de la presente invención y una de sus sales. Además, la presente invención también incluye compuestos marcados con diversos isótopos radioactivos o no radioactivos.

40 (Métodos de Preparación)

Los compuestos de la presente invención y sus sales se pueden preparar usando las características basadas en la estructura básica o el tipo de sus sustituyentes y mediante la aplicación de métodos de síntesis conocidos. Durante la preparación, la sustitución del grupo funcional por un grupo protector (un grupo que se puede convertir fácilmente en el grupo funcional) en la etapa partiendo del material de partida hasta un intermedio puede ser eficaz,  
45 dependiendo del tipo de grupo funcional en la tecnología de producción en algunos casos. El grupo protector para dicho grupo funcional puede incluir, por ejemplo, los grupos protectores descritos en "Green's Protective Groups in Organic Synthesis" (4<sup>a</sup> edición, 2006), escrito por P. G. M. Wuts y T. W. Greene, y uno de estos puede estar seleccionado y usarse según sea necesario, dependiendo de las condiciones de reacción. En este tipo de método,  
50 se puede obtener un compuesto deseado por medio de introducción del grupo protector, llevando a cabo la reacción y eliminando el grupo protector según sea necesario.

Los compuestos de la presente invención y sus sales se pueden preparar de acuerdo con los métodos que se describen a continuación con fines de referencia. Cada uno de los procesos de producción también se puede llevar a cabo con referencia a las Referencia adjuntas de la presente memoria descriptiva. Además, los métodos de preparación de la presente invención no se limitan a los ejemplos mostrados a continuación.  
55

[Quim. 6]



(en la que

- 5 R<sup>1a</sup> y R<sup>1b</sup> son iguales o diferentes y cada uno representa –H o alquilo C<sub>1-6</sub>, o se combinan para formar oxo,  
 R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> son iguales o diferentes y cada uno representa –H o alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido con alquilo  
 –O-alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 10 R<sup>3</sup> representa –H, alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, arilo que puede estar sustituido, –SO<sub>2</sub>-  
 alquilo-C<sub>1-6</sub>, o un anillo hetero que puede estar sustituido,  
 R<sup>4</sup> representa –H, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido, alqueno C<sub>2-6</sub>, arilo que puede estar  
 sustituido, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> que puede estar sustituido, un anillo hetero aromático, o un anillo hetero que contiene  
 oxígeno,  
 15 R<sup>5</sup> representa –H, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, arilo o un anillo hetero aromático,  
 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son iguales o diferentes y cada uno representa –H o alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 X representa –C(R<sup>A</sup>)(R<sup>B</sup>)– o –O–, y  
 R<sup>A</sup> y R<sup>B</sup> son iguales o diferentes y cada uno representa –H o alquilo C<sub>1-6</sub>.)

20 El compuesto de fórmula (I) puede obtenerse por medio de retirada de P que es un grupo protector para un grupo  
 amino. El grupo protector para P puede ser cualquier grupo protector para un grupo amino que normalmente se usa  
 por parte de una persona experta en la técnica, y carbonilo tal como trifluoroacetilo y similares; oxocarbonilo tal  
 como t-butiloxicarbonilo, etiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, y similares; o sulfonilo tal como metanosulfonilo, p-  
 toluensulfonilo, trifluorometanosulfonilo, p-nitrofenilsulfonilo, 2,4-dinitrofenilsulfonilo y similares se usa de manera  
 apropiada.

25 Para la desprotección de la presente etapa, se pueden emplear las condiciones de desprotección normalmente  
 usadas por una persona experta en la técnica. Por ejemplo, la preparación se puede llevar a cabo mediante  
 tratamiento ácido, hidrólisis, hidrogenólisis, o similares. Para el tratamiento ácido, por ejemplo, se puede usar ácido  
 trifluoroacético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o similares. En el caso de la hidrólisis alcalina, se pueden usar  
 30 bases inorgánicas (por ejemplo, NaOH, KOH, NaHCO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y similares). En el caso de hidrólisis ácida, se puede  
 usar ácido clorhídrico y similares. Para cualquier temperatura de reacción, la reacción se puede llevar a cabo en la  
 condición desde bajo enfriamiento con hielo hasta reflujo, y bajo la condición que no permite descomposición alguna  
 del sustrato. Como disolvente, se puede usar dioxano, tetrahidrofurano, diclorometano, cloroformo, acetato de etilo,  
 alcoholes (MeOH, EtOH y similares), N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), agua o uno de sus  
 35 disolventes mixtos, pero sin limitarse a ellos. En el caso de hidrogenólisis, la reacción normalmente se puede llevar a  
 cabo bajo atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio. Normalmente, la reacción se puede  
 llevar a cabo bajo la condición desde temperatura ambiente hasta reflujo y bajo la condición que no permite  
 descomposición alguna del sustrato. Como disolvente, se puede usar DMF o alcoholes (MeOH, EtOH y similares),  
 pero son limitarse a ellos. Además, se pueden emplear las condiciones de la reacción de descarboxamida, la  
 40 reacción de des-carbamato, la reacción se des-sulfonamida descritas en "Greene Protective Groups in Organic  
 Synthesis (4<sup>a</sup> edición, 2006) anterior.

45 Diversos sustituyentes definidos como los grupos en el compuesto de fórmula (I), R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y  
 R<sup>7</sup> se pueden convertir fácilmente en otros grupos funcionales por medio del uso del compuesto de fórmula (I), como  
 material de partida o usando el intermedio sintético del compuesto de fórmula (I) como material de partida por medio  
 de la reacción descrita en los Ejemplos como se describe a continuación, siendo la reacción evidente para el experto  
 en la técnica, o sus métodos modificados. Por ejemplo, la etapa que se puede emplear normalmente por parte de  
 una persona experta, tal como O-alquilación, N-alquilación, reducción, hidrólisis, amidación, y similares puede  
 combinarse arbitrariamente y llevarse a cabo.

50 (Preparación del Compuesto de Partida)

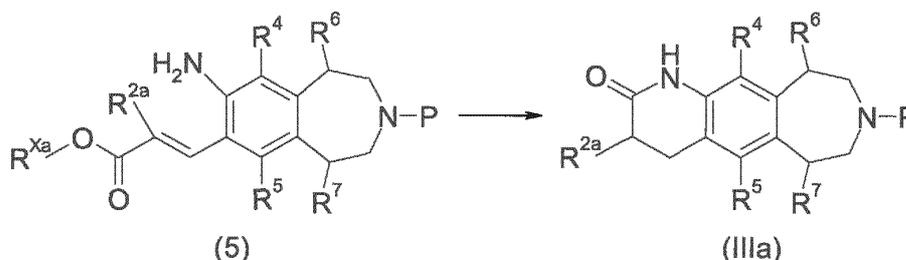
El compuesto de partida del método de preparación anterior se puede preparar, por ejemplo, por medio del método  
 siguiente, método descrito en los Ejemplos de Preparación como se comenta posteriormente, métodos conocidos, o  
 55 sus métodos modificados.



puede dar lugar a resultados preferidos en presencia de una base, y la base usada en la presente memoria no está particularmente limitada con tal de que se use para la reacción de acoplamiento de la presente reacción, pero es preferiblemente trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o similares.

5 (Síntesis 3 de Material de Partida)

[Quim. 9]



10

El compuesto de fórmula general (IIIa) se puede obtener permitiendo una reacción de ciclado de condensación de amida intramolecular para proceder a llevar a cabo la reacción de hidrogenación del doble enlace de los ésteres  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturados del compuesto de fórmula general (5). En la presente reacción, el compuesto de fórmula general (5) se agita en presencia de un catalizador de metal, normalmente durante 1 hora a 5 días, en un disolvente inerte para la reacción, bajo atmósfera de hidrógeno. La presente reacción normalmente se lleva a cabo dentro del intervalo de enfriamiento a calentamiento, preferiblemente a temperatura ambiente. Los ejemplos de los disolventes usados en la presente memoria no están particularmente limitados, sino que incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, 2-propanol y similares, éteres tales como dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y similares, agua, acetato de etilo, DMF, DMSO y una de sus mezclas. Como catalizador de metal, se usan preferiblemente los catalizadores de paladio tales como paladio sobre carbono, negro de paladio, hidróxido de paladio, y similares, catalizadores de platino tales como placa de platino, óxido de platino y similares, catalizadores de níquel tales como níquel reducido, níquel Raney y similares, catalizadores de rodio, tales como tetraquitrifenilfosfina cloruro, y similares, catalizadores de hierro tales como hierro reducido y similares, etc. En lugar de gas de hidrógeno, se puede usar ácido fórmico o formiato de amonio en una cantidad equivalente o en una cantidad en exceso con respecto al compuesto de fórmula general (5) como fuente de hidrógeno.

25

Además, para el compuesto en el que  $R^{2b}$  es diferente de  $-H$ , se puede introducir un grupo  $R^{2b}$  diferente de  $-H$  en una posición deseada por medio del uso de una reacción de sustitución electrófila en la posición- $\alpha$  por medio del uso de una base o por medio de un método que se puede emplear normalmente por parte de una persona experta en la técnica para el compuesto (IIIa).

30

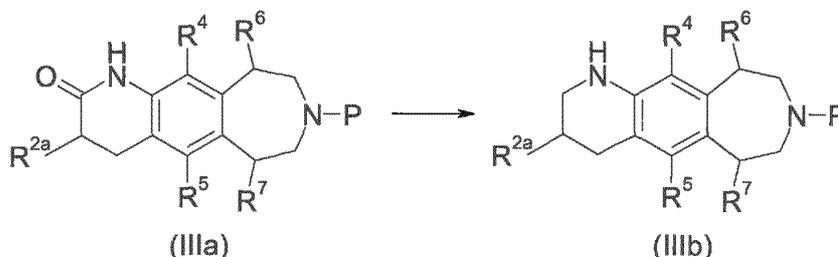
[Referencias]

"Reductions in Organic Chemistry, 2<sup>a</sup> ed. (ACS Monograph: 188)", escrito por M. Hudlicky, ACS, 1996.

35

(Síntesis 4 de Material de Partida)

[Quim. 10]



40

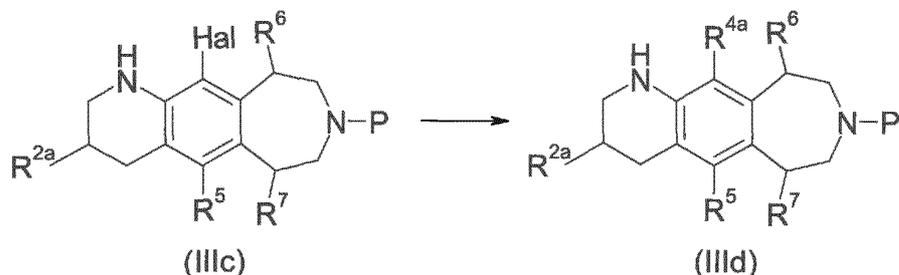
Se puede obtener un compuesto de fórmula general (IIIb) llevando a cabo una reducción de un grupo carbonilo del compuesto de fórmula general (IIIa). Esta reacción normalmente se lleva a cabo en presencia de un agente reductor en un disolvente. Los ejemplos del disolvente usado en la presente memoria no se encuentran particularmente limitados, sino que incluyen éteres tales como dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y similares, e hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares. Los ejemplos de agente reductor incluyen compuestos de hidruro de aluminio tales como hidruro de litio y aluminio, hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio, y similares, y compuestos de borohidruro tales como borohidruro de sodio, diborano, un

45

complejo de borano-tetrahidrofurano y similares.  
(Síntesis 5 de Material de Partida)

[Quim. 11]

5



(en la que R<sup>4a</sup> representa un alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo que puede estar sustituido, o arilo que puede estar sustituido, y Hal representa halógeno).

10

Se puede obtener un compuesto de fórmula general (III<sub>d</sub>) por medio de una reacción de acoplamiento de un compuesto de fórmula general (III<sub>c</sub>). Por ejemplo, se puede emplear el acoplamiento de Suzuki descrito en las siguientes referencias, la reacción de Heck descrita para la Síntesis 2 de Material de Partida anterior o similares.

15 [Referencias]

Chemical Reviews, vol. 95, N.º 7, p. 2457 (1995), Journal of American Chemical Society, vol. 127, p. 4685 (2005), Synlett, N.º 13, p. 2327 (2004), Tetrahedron letters, N.º 41, p. 4363 (2000). o Tetrahedron letters, N.º 43, p. 2695 (2002).

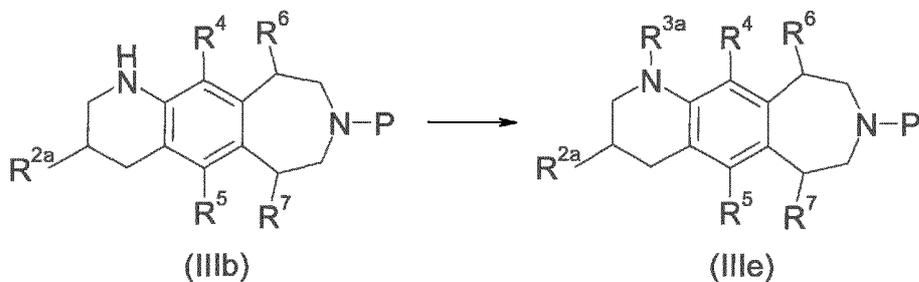
20

El compuesto de fórmula general (III<sub>d</sub>) también se puede obtener por medio del método descrito en los Ejemplos como se describe a continuación.

(Síntesis 6 de Material de Partida)

25

[Quim. 12]



(en la que R<sup>3a</sup> representa un grupo diferentes de -H entre los grupos definidos como R<sup>3</sup>).

30

Se puede obtener un compuesto de fórmula general (III<sub>e</sub>) por medio de alquilación, acilación o similar del compuesto de fórmula general (III<sub>b</sub>). Para las condiciones de reacción específicas, se pueden emplear las condiciones descritas en las siguientes referencias.

35 [Referencias]

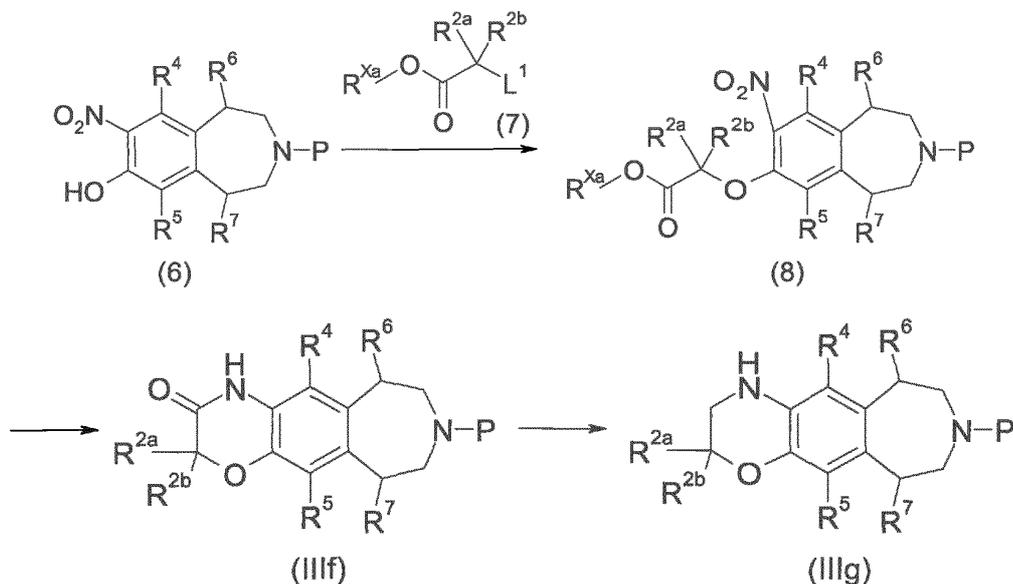
"Organic Functional Group Preparations", escrito por S. R. Sandler y W. Karo, 2ª ed., vol. 1, Academic Press Inc., 1991

40 "Courses in Experimental Chemistry (5ª ed.)", editado por The Chemical Society of Japan, vol. 14 (2005) (Maruzen)

El compuesto de fórmula general (III<sub>e</sub>) también se puede obtener por medio del método descrito en los Ejemplos como se describe a continuación, y el método descrito para la Síntesis 4 de Material de Partida anterior.

45 (Síntesis 7 de Material de Partida)

[Quim. 13]



5

Un compuesto de fórmula general (8) se puede obtener por medio de reacción de un compuesto de fórmula general (6) con un compuesto de fórmula general (7). En este aspecto, los ejemplos de grupo saliente L<sup>1</sup> incluyen halógeno, grupos metanosulfoniloxi, p-toluensulfoniloxi y similares.

- 10 En la presente reacción, el compuesto de fórmula general (6) y el compuesto de fórmula general (7) se usan en cantidades equivalentes, o con uno de ellos en una cantidad de exceso, y se agita una de sus mezclas a una condición de temperatura desde enfriamiento hasta calentamiento y reflujo, preferiblemente a 0 °C a 80 °C, normalmente durante 0,1 horas a 5 días, en un disolvente inerte para la reacción en presencia de una base. Los ejemplos de disolvente usados en la presente memoria no están particularmente limitados, sino que incluyen
- 15 hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares, éteres tales como dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, y similares, DMF, DMSO, acetato de etilo, acetonitrilo y sus mezclas. Los ejemplos de base incluyen bases orgánicas tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, n-butillitio y similares, y bases inorgánicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidruro de sodio, terc-butóxido de potasio y similares. Puede resultar ventajoso llevar a cabo la reacción en presencia de un catalizador de transferencia de fase tal como cloruro de tetra-n-butilamonio y similares en algunos casos.

25 Se puede obtener un compuesto de fórmula (IIIg) por medio del método descrito en la Síntesis 3 de Material de Partida anterior y se puede obtener un compuesto de fórmula general (IIIg) por medio del método descrito en la Síntesis 4 de Material de Partida anterior.

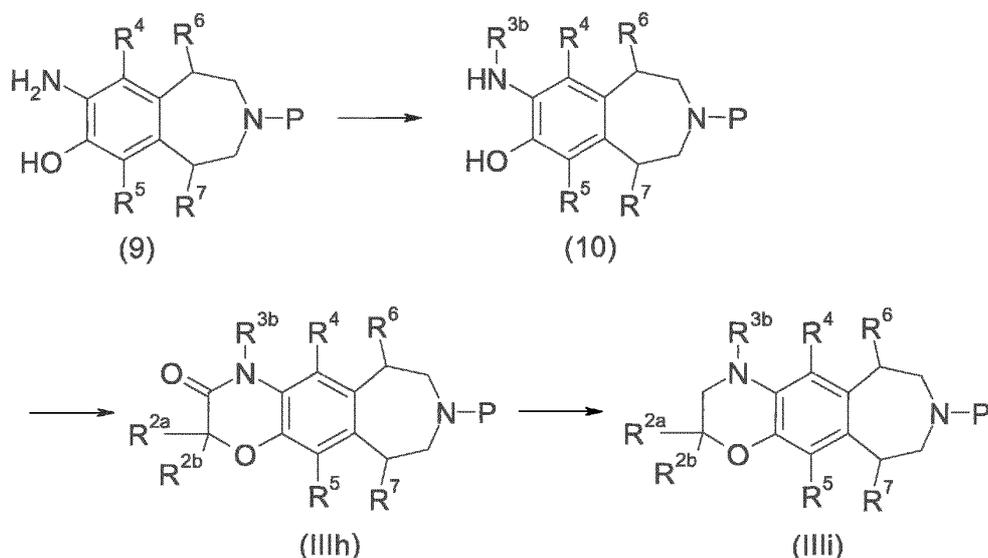
[Referencias]

- 30 "Organic Functional Group Preparations", escrito por S. R. Sandler y W. Karo, 2ª ed., vol. 1, Academic Press Inc., 1991  
 "Courses in Experimental Chemistry (5ª ed.)", editado por The Chemical Society of Japan, vol. 14 (2005) (Maruzen)

(Síntesis 8 de Material de Partida)

35

[Quim. 14]



(en la que  $R^{3b}$  representa alquilo  $C_{1-6}$  que puede estar sustituido, cicloalquilo  $C_{3-8}$ , arilo que puede estar sustituido, o un anillo hetero que puede estar sustituido, entre los grupos definidos como R3. Además, entre el alquilo  $C_{1-6}$  que puede estar sustituido, se excluye uno que tiene oxo sustituido sobre un átomo de carbono directamente unido a un átomo de nitrógeno conectado con  $R^{3b}$ ).

El compuesto de fórmula general (10) se puede obtener por medio del uso del compuesto de fórmula general (9) y un compuesto apropiado de aldehído o cetona en cantidades equivalentes, y agitando su mezcla bajo una condición de temperatura de  $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$  a calentamiento y reflujo, preferiblemente a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  hasta temperatura ambiente, normalmente durante 0,1 horas a 5 días, en un disolvente inerte para la reacción en presencia de un agente reductor. Los ejemplos de disolvente usado en la presente memoria no están particularmente limitados, sino que incluyen alcoholes tales como metanol, etanol y similares, éteres tales como dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y similares y una de sus mezclas. Los ejemplos de agente reductor incluyen cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, borohidruro de sodio y similares. Es preferible en algunos casos llevar a cabo la reacción en presencia de un agente de deshidratación tal como tamices moleculares, y similares o un ácido, tal como ácido acético, ácido clorhídrico, un complejo de isopropóxido de titanio (IV) y similares. Además, la reacción se puede llevar a cabo en un disolvente tal como metanol, etanol, acetato de etilo, y similares, en presencia o ausencia de un ácido tal como ácido acético, ácido clorhídrico y similares, usando un catalizador de reducción (por ejemplo, paladio sobre carbono, níquel Raney y similares), en lugar del tratamiento con un agente de reducción. En este caso, es preferible llevar a cabo la reacción bajo atmósfera de hidrógeno desde presión normal hasta 50 atmósferas en una condición de temperatura que varía de enfriamiento hasta calentamiento.

Se puede obtener un compuesto de fórmula general (IIIh) por medio del uso del compuesto de fórmula general (10) y un éster halogenocarboxílico apropiado y haciendo reaccionar los mismos en presencia de una base.

El compuesto de fórmula general (IIIi) se puede obtener por medio del uso del método descrito en la Síntesis 4 de Material de Partida y llevando a cabo la reducción de un grupo carbonilo del compuesto de fórmula general (IIIh).

## [Referencias]

"Comprehensive Organic Functional Group Transformations II", escrito por A. R. Katritzky y R. J. K. Taylor, vol. 2, Elsevier Pergamon, 2005

"Courses in Experimental Chemistry (5ª ed.)", editado por The Chemical Society of Japan, vol. 14 (2005) (Maruzen)

Los compuestos de fórmula (I) se pueden aislar y purificar como sus compuestos libres, sales, hidratos, solvatos, o sus sustancias de cristal polimorfo. Las sales del compuesto de fórmula (I) se pueden preparar llevando a cabo el tratamiento de una reacción de formación de sal convencional.

El aislamiento y la purificación se llevan a cabo empleando operaciones científicas comunes tales como extracción, cristalización fraccionada, diversos tipos de cromatografía de separación y similares.

Se pueden preparar diversos isómeros escogiendo un compuesto de partida apropiado o separando por medio del uso de la diferencia de propiedades fisicoquímicas entre los isómeros. Por ejemplo, los isómeros ópticos se pueden

obtener por medio de un método general para designar la resolución óptica de los productos racémicos (por ejemplo, cristalización fraccionada para inducir las sales de diastereómero con bases o ácido ópticamente activos, cromatografía que usa una columna quiral o similares, y otros), y además, los isómeros también se pueden preparar a partir de un material de partida apropiado ópticamente activo.

5 La actividad farmacológica de los compuestos de la presente invención se confirmó por medio de los ensayos mostrados a continuación.

#### Ejemplo de Ensayo 1 Evaluación de la Actividad de Agonista de Receptor 5-HT<sub>2C</sub>

10 Se confirmó la actividad agonista de los compuestos de la presente invención sobre el receptor 5-HT<sub>2C</sub> por medio del método mostrado a continuación.

15 Se evaluó la actividad de agonista del receptor 5-HT<sub>2C</sub> humano por medio de medición del aumento de la concentración de calcio intracelular dependiente de ligando. Se usaron células CHO que expresan de forma estable el receptor 5-HT<sub>2C</sub>. Se prepararon células que expresaban el receptor por medio de transfección de los genes del receptor 5-HT<sub>2C</sub> humano (Números de Acceso: AF498983 (5-HT<sub>2C</sub>)) en células CHO (cepa deficiente en ácido dihidrofólico, DS Pharma Biomedical Co. Ltd) usando un vector pEF-BOS (Nucleic Acids Research, vol. 18, N<sup>o</sup>. 17). Tras la descripción, se sabe que el 5-HT<sub>2C</sub> se somete a edición de ARN para provocar diferencias en los tres tipos de amino ácidos, dando como resultado catorce isoformas de receptor. Entre ellos, se usaron las células que expresaron de forma estable un tipo INI de receptor 5-HT<sub>2C</sub> que no se había sometido a edición. Las células usadas para la evaluación se cultivaron en un medio que contenía suero bovino fetal al 10 % (FBS) (nombre comercial:  $\alpha$ -MEM, Invitrogen) a 37 °C y 5 % de dióxido de carbono. Una día antes de la evaluación, se suspendieron las células en un medio libre de suero (nombre comercial: CD-CHO, Invitrogen) que contenía L-glutamina 8 mM (nombre comercial: L-glutamina 200 mM, Invitrogen, añadido al medio a una concentración final de 8 mM) y dispensado en un placa de 96 pocillos con revestimiento de poli-D-lisina (nombre comercial: Biocoat PDL96W, Black/Clear, Japan Becton, Dickinson and Company)) a 4 x 10<sup>4</sup> células x pocillo y se sometió a cultivo a 37 °C y 5 % de dióxido de carbono durante la noche. Se usó una solución que incluyó una solución de lavado (mezcla de Solución Salina Equilibrada de Hank (HBSS)-hidróxido de sodio (NaOH), 20 mM de ácido 2-[4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazinil]etanosulfónico (HEPES)-hidróxido de sodio (NaOH), 2,5 mM de probenecid, y 0,1 % de albúmina de suero bovino (BSA)), y un reactivo fluorescente 4 mM (nombre comercial: Fluo4-AM, Dojingo, Co., Ltd.) se usó como agente regulador de carga y el medio de la placa de 96 pocillos que se hubo sometido a cultivo durante la noche se sustituyó por un regulador de carga. Tras dejar en reposo (con protección ligera) a temperatura ambiente durante 3 horas, se lavaron las células con un agente de lavado de placa (nombre comercial: Elx405, BioTek Instruments, Inc.) en el que se había ajustado la solución de lavado. Las placas de células lavadas se configuraron en un sistema para medir la concentración de calcio (Ca) en una célula (nombre comercial: FLIPR, Molecular Devices, Inc.). En este dispositivo, se añadió un compuesto de ensayo que se había disuelto en sulfóxido de dimetilo y se diluyó en la solución de lavado a una concentración predeterminada y se configuró para medir un cambio en las concentraciones de Ca en la célula. Se determinó la diferencia entre el valor máximo y un valor mínimo en el cambio de la concentración de Ca intracelular y se mantuvo como los datos de medición.

45 Tomando la reacción máxima del 5-HT (acción de agonista con adición de 5-HT 10  $\mu$ M) en forma de un 100 % y se obtuvo la reacción de un disolvente solo como un 0 %, eficacia (Emáx (%)) del compuesto de la presente invención hasta la reacción máxima del 5-HT, y se calculó la potencia (CE50 (nM)) con el método de regresión logística, como la actividad de agonista.

La Tabla 1 muestra los resultados de diversos compuestos, Ex representa el Compuesto de Ejemplo N.<sup>o</sup> a continuación.

50

[Tabla 1]

Ej.	Actividad de agonista 5-HT <sub>2C</sub>	
	CE50 (nM)	Emáx (%)
1	7,1	108
2	0,84	114
3	0,53	96

#### Ejemplo de Ensayo 2 Medición de Electromiografía de Esfínter Uretral Externo

55 La acción activador de los compuestos de la presente invención sobre electromiografía de esfínter uretral se confirmó con el método que se muestra a continuación.

60 Se anestesiaron cobayas hembras de Hartley con un peso de 250 a 350 g con uretano (Sigma). Se fijaron las cobayas en posición supina y se insertaron catéteres (PE-50; Clay Adams) para la administración de los compuestos de ensayo en la vena yugular. Además, se insertó un catéter (PE-160; Clay Adams) para la infusión de una solución salina fisiológica en la vejiga y la medición de la presión intravesical, a través de una incisión en el domo de la vejiga.

Además, con el fin de medir la electromiografía de esfínter uretral externo, se insertaron dos electrodos en los lados derecho e izquierdo de la abertura uretral hasta el esfínter uretral. Los electrodos para medir las tensiones de base se colocaron bajo la piel de la parte trasera. Se ramificó el catéter de vejiga en una válvula de tres vías, y se conectó una con una jeringa de 50 ml (Terumo) fijada a una bomba de infusión (Terumo). La otra se conectó a un transductor de presión (DX-100; Nihon Kohden Corporation) para transferir la señal del transductor a través de un amplificador (AP-630G; Nihon Kohden Corporation) y un sistema de adquisición de datos (PowerLab; AD Instruments) a un ordenador y registrar en un disco duro. Los electrodos para la medición de electromiografía se conectaron a una unidad de control (JB-101J; Nihon Kohden Corporation) para transferir la señal a través de un amplificador (AP-651J; Nihon Kohden Corporation) y un sistema de adquisición de datos (PowerLab; AD Instruments) a un ordenador y registrar en un disco duro. Además, se analizaron los datos en el ordenador usando un soporte lógico (Chart; AD Instruments). Se inyectó continuamente solución salina fisiológica en la vejiga usando una bomba de infusión a una tasa de 18 ml/hora y se confirmó que se indujeron reflujos de micción de forma estable. Se analizó la actividad de electromiografía tomando la amplitud de potencial más baja como patrón durante el período de estabilización y usando la frecuencia de inflamación con respecto a la amplitud convencional como indicador. A intervalos entre las respectivas orinas (fase de llenado de orina), se analizó la actividad de electromiografía de esfínter uretral y se calculó su valor medio. Tras el período de estabilización, se administraron el disolvente y el compuesto de ensayo a una dosis mayor a un intervalo de 40 minutos a través de un catéter colocado en el interior de la vena yugular. Se tomó la actividad de electromiografía de esfínter uretral tras la administración de disolvente como un 100 % y se indicó la actividad de electromiografía de esfínter uretral tras la administración del compuesto de ensayo como un porcentaje (%) de la actividad de electromiografía tras la administración de disolvente.

Como resultado de ello, los compuestos de los Ejemplos 1 a 3, como se muestra a continuación, demostraron una actividad de electromiografía de esfínter uretral de un 200 % o más con administración intravenosa de 3 mg/kg.

Como resultado de cada uno de los ensayos anteriores, se confirmó que los compuestos de la presente invención tienen una actividad de agonista de receptor 5-HT<sub>2C</sub>, y se pueden usar para el tratamiento o prevención de enfermedades relacionadas con el receptor 5-HT<sub>2C</sub>, en particular incontinencia urinaria de esfuerzo, incontinencia urinaria de urgencia, incontinencia urinaria mixta y similares, disfunción sexual tal como síndrome de disfunción eréctil y similares, obesidad y similares en forma de sustancia farmacéutica.

De acuerdo con los resultados obtenidos en los ensayos anteriores, se considera que los compuestos tienen una actividad de agonista de receptor 5-HT<sub>2C</sub> y, de este modo, tienen sustancialmente el mismo valor de actividad o mayor que Lorcaserin bajo el desarrollo de un fármaco anti-obesidad (The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics vol. 325, N.º 2, p. 577-587 (2008)).

Se puede preparar una composición farmacéutica que contiene uno o dos o más tipos del compuesto de la presente invención o una de sus sales como principio activo, usando excipientes que normalmente se usan en la técnica, es decir, excipientes para preparación farmacéutica, vehículos para preparación farmacéutica, y similares de acuerdo con los métodos normalmente usados.

La administración se puede lograr ya sea por medio de administración oral por medio de comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, soluciones y similares, o inyecciones para administración parenteral, tal como inyecciones intraarticulares, intravenosas o intramusculares y similares, supositorios, soluciones oftálmicas, pomadas oculares, preparaciones líquidas transdérmicas, pomadas, parches transdérmicos, preparaciones líquidas transmucosales, parches transmucosales, inhalaciones y similares.

La composición sólida para administración oral se usa en forma de comprimidos, polvos, gránulos o similares. En dicha composición sólida, se mezcla uno o más principio(s) activo(s) con al menos un excipiente inactivo. De acuerdo con el método común, la composición puede contener aditivos inactivos, tales como lubricantes, agentes de desintegración, agentes de estabilización y agentes que contribuyen a la solubilización. Si fuese necesario, los comprimidos o píldoras se pueden revestir con un azúcar o una película de una sustancia de revestimiento gástrico o intestinal.

La composición líquida para administración oral contiene emulsiones farmacéuticamente aceptables, soluciones, suspensiones, jarabes, elixires, o similares, y también contiene generalmente diluyentes inertes, por ejemplo, agua purificada o etanol. Además del diluyente inerte, la composición líquida puede contener agentes auxiliares, tales como un agente que favorece la solubilización, un agente humectante, y un agente de suspensión, así como también edulcorantes, aromatizantes, sustancias aromáticas y antisépticos.

Las inyecciones para administración parenteral contienen soluciones acuosas y no acuosas estériles, suspensiones, o emulsiones. Los ejemplos de disolvente acuoso incluyen agua destilada para uso de inyección y solución salina fisiológica. Los ejemplos de disolvente no acuoso incluyen alcoholes tales como etanol. Dicha composición puede además contener un agente de tonicidad, un antiséptico, un agente humectante, un agente emulsionante, un agente dispersante, un agente de estabilización y un agente que favorece la solubilización. Estos se esterilizan por medio de filtración a través de un filtro que retiene bacterias, mezcla de germicidas o irradiación. Además, pueden también

prepararse en forma de composiciones sólidas estériles y se pueden disolver o suspender en agua estéril o un disolvente estéril para inyectar antes de su uso.

5 Los ejemplos de formulación para uso externo incluyen pomadas, emplastos, cremas, gelatinas, parches, pulverizaciones, lociones, gotas oculares, pomadas oculares y similares. El fármaco contiene generalmente bases de pomadas usadas, bases de loción, preparaciones líquidas acuosas y no acuosas, suspensiones, emulsiones o similares.

10 Los agentes transmucosales tales como inhaladores, agentes trans-nasales y similares se usan en forma de sólidos, líquidos o semi-sólidos y se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos convencionales. Por ejemplo, también se pueden añadir excipientes conocidos, y además, agentes de ajuste de pH, antisépticos, tensioactivos, lubricantes, agentes estabilizadores, espesantes y similares, cuando resulte apropiado. Para la administración, se pueden usar dispositivos apropiados para inhalación o insuflado. Por ejemplo, usando dispositivos conocidos y pulverizadores tales como un inhalador de dosis regulada, se puede administrar el compuesto independientemente o en forma de polvos de mezcla prescritos. Además, el compuesto combinado con vehículos farmacéuticamente aceptables también se puede administrar en forma de soluciones o suspensiones. Los inhaladores de polvo seco y similares pueden ser dispositivos para administraciones individuales o múltiples, y también se pueden usar polvos secos o cápsulas que contienen polvos. Aún más, los dispositivos pueden ser en forma de una pulverización de aerosol a presión o similar, que usa agentes de eyección, por ejemplo, clorofluoroalcano, hidrofuroalcano o un gas apropiado tal como dióxido de carbono y similares.

25 Normalmente, en caso de administración oral, la dosis diaria es de manera apropiada de 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de 0,1 a 30 mg/kg, y más preferiblemente de 0,1 a 10 mg/kg, y ésta se administra en una parte o dividida en 2 a 4 partes. En el caso de administración intravenosa, la dosis diaria es de manera apropiada de aproximadamente 0,0001 a 10 mg/kg de peso corporal, y ésta se administra una vez al día o más veces al día. Además, se administra un agente transmucosal a una dosis de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal, y ésta se administra una vez al día o dos o más veces al día. La dosis se decide de manera apropiada en respuesta a un caso individual teniendo en cuenta los síntomas, la edad, sexo, y similares.

30 Aunque la variación depende de las rutas de administración, formas de dosificación, puntos de administración, o los tipos de excipientes y aditivos, la composición farmacéutica de la presente invención contiene de un 0,01 a un 100 % en peso, y en una determinada realización, de un 0,01 a un 50 % en peso de uno o más tipos del compuesto de la presente invención o una de sus sales, que es un principio activo.

35 El compuesto de la presente invención o una de sus sales se pueden usar en combinación con diversos agentes para el tratamiento o prevención de las enfermedades, en las que se considera eficaz como se ha descrito anteriormente. La preparación combinada se puede administrar simultáneamente o por separado y de forma continua, o en un intervalo de tiempo deseado. Las preparaciones objeto de co-administración se pueden preparar de forma individual, o pueden ser una composición farmacéutica que incluyen diversos agentes y el compuesto de la presente invención o una de sus sales.

### Ejemplos

45 A continuación se describen con más detalle los métodos de preparación para los compuestos de la presente invención y sus sales y sus compuestos de partida. Además, los procesos de producción para los compuestos de partida se describen en los Ejemplos de Preparación. Los métodos de preparación para los compuestos de la presente invención y sus sales no se limitan a los métodos de preparación de los Ejemplos específicos como se muestra a continuación, y estos compuestos se pueden preparar por medio de cualquier combinación de los métodos de preparación o los métodos que resultan evidentes para la persona experta en la técnica.

50 Además, se pueden usar las siguientes abreviaturas en algunos casos en los Ejemplos de Preparación, Ejemplos y Tablas siguientes.

55 PEx: Ejemplo de Preparación N.º, Ex: Ejemplo N.º, PSyn: Ejemplo de Preparación N.º preparado por medio del mismo método, Syn: Ejemplo N.º preparado por medio del mismo método, N.º: Compuesto N.º, Str: Fórmula estructural, Dat: Datos fisicoquímicos, EI: valores de m/z en espectroscopía de masas (Ionización EI, que representa (M)<sup>+</sup> a menos que se especifique lo contrario), ESI<sup>+</sup>: valores de m/z en espectroscopía de masas (Ionización ESI, que representa (M<sup>+</sup>H)<sup>+</sup> a menos que se especifique lo contrario), FAB<sup>+</sup>: valores m/z en espectroscopía de masas (Ionización FAB, que representa (M<sup>+</sup>H)<sup>+</sup> a menos que se especifique lo contrario), FAB<sup>-</sup>: valores m/z en espectroscopía de masas (Ionización FAB, que representa (M<sup>+</sup>H)<sup>-</sup> a menos que se especifique lo contrario), APCI<sup>+</sup>: valores m/z en espectroscopía de masas (Ionización APCI, que representa (M<sup>+</sup>H)<sup>+</sup> a menos que se especifique lo contrario), RMN: δ(ppm) en RMN <sup>1</sup>H en DMSO-d<sub>6</sub>, s: singlete (espectro), d: doblete (espectro), t: triplete (espectro), pf: punto de fusión (°C).

65 Me: metilo, Et: etilo, iPr: isopropilo, iBu: isobutilo, cPr: ciclopropilo, Boc: t-butoxicarbonilo, MeOH: metanol, EtOH: etanol, EtOAc: acetato de etilo, HEX: n-hexano, DMF: N,N-dimetilformamida, THF: tetrahidrofurano.

Un caso en el que la fórmula estructural de ácido fumárico se describe junto con la fórmula estructural indica que el compuesto del Ejemplo se aísla en forma de fumarato.

5 Además, los Compuestos de Ejemplo en los que la fórmula estructural de ácido fumárico se describe junto con la fórmula estructural, "M" descrito bajo el Ejemplo N.º indica que el Compuesto de Ejemplo se aísla como monofumarato.

Además, por cuestiones de conveniencia, una concentración de mol/l se expresa como M. Por ejemplo, una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M significa un 1 mol/l de solución acuosa de hidróxido de sodio.

10 Ejemplo de Preparación 5

15 Se enfrió en hielo una solución de 11,86 g de etil-6-cloro-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-carboxilato en 30 ml de cloroformo, y al tiempo que se mantenía la temperatura interna a 10 °C o menos, se añadieron 60 ml de ácido sulfúrico concentrado. Después, se añadieron 3,2 ml de ácido nítrico concentrado gota a gota, seguido de agitación durante 30 minutos. Se vertió la mezcla de reacción en hielo, seguido de extracción con cloroformo, se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y después se filtró, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo por medio de cromatografía de gel de sílice (disolvente de elución: HEX-EtOAc) para obtener 6,442 g de etil-6-cloro-7-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-carboxilato en forma de sustancia viscosa de color naranja rojizo y 5,201 g de 6-cloro-9-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-carboxilato de etilo en forma de sólido amarillo claro.

Ejemplo de Preparación 7

25 A una solución de 5,74 g de 7-amino-6-cloro-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-carboxilato de etilo en 100 ml de diclorometano se añadieron por partes 3,9 g de N-bromosuccinimida bajo enfriamiento con hielo, seguido de agitación durante 40 minutos. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo por medio de cromatografía de gel de sílice (disolvente de elución: HEX-EtOAc) para obtener 5,769 g de 7-amino-8-bromo-6-cloro-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-carboxilato de etilo en forma de sólido marrón.

30 Ejemplo de Preparación 8

35 A una solución de 4,37 g de 7-amino-8-bromo-6-cloro-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-carboxilato de etilo en 40 ml de DMF se añadieron 2,1 ml acrilato de etilo, 230 mg de tri-*o*-tolilfosfina, 85 mg de acetato de paladio (II) y 3,6 ml de trietilamina, seguido de agitación a 120 °C durante 3 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y después se filtró, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se agitó el sólido amarillo resultante y se lavó en diisopropiléter para obtener 3,125 g de 7-amino-8-cloro-[(1E)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-carboxilato de etilo en forma de sólido amarillo claro.

40 Ejemplo de Preparación 9

45 A una solución de 2,12 g de 7-amino-6-cloro-8-[(1E)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-carboxilato de etilo en 20 ml de cloroformo y 20 ml de MeOH, se añadieron 65 mg de óxido de platino (IV), seguido de agitación durante 20 horas a 1 atm bajo atmósfera de hidrógeno. Se filtró la mezcla de reacción a través de celite y se concentró el filtrado a presión reducida para obtener 2,256 g de 11-cloro-2-oxo-1,2,3,4,6,7,9,10-octahidro-8H-azepino[4,5-g]quinolin-8-carboxilato de etilo en forma de sólido blanco lechoso.

50 Ejemplo de Preparación 11

55 A una solución de 1,772 g de 11-cloro-2-oxo-1,2,3,4,6,7,9,10-octahidro-8H-azepino[4,5-g]quinolin-8-carboxilato de etilo en 10 ml de THF, se añadieron 10,1 ml de una solución de un complejo de borano-THF 1 M en THF bajo enfriamiento con hielo, seguido de elevación hasta temperatura ambiente y agitación durante 3 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron 10 ml gota a gota de EtOH, y posteriormente se añadieron 10 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M gota a gota a la misma, seguida de agitación. La solución mixta se diluyó con agua, seguido de extracción con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y después se filtró, y se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía de gel de sílice (disolvente de elución: HEX-EtOAc) para obtener 2,0707 g de 11-cloro-1,2,3,4,6,7,9,10-octahidro-8H-azepino-[4,5-g]quinolini-8-carboxilato de *t*-butilo en forma de sustancia viscosas incolora.

60 Ejemplo de Preparación 14

65 A una solución de 1,75 g de 2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzacepina en 20 ml de diclorometano, se añadieron 2,884 ml de piridina. Se enfrió con hielo la mezcla de reacción, y se añadieron 1,705 ml de cloroformiato de etilo que se había disuelto en 5 ml de diclorometano gota a gota a la misma, seguido de agitación durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo por medio de cromatografía de gel de sílice

(disolvente de elución: HEX-EtOAc) para obtener 2,15 g de 1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-carboxilato de etilo en forma de sustancia oleosa amarillo claro.

#### Ejemplo de Preparación 15

5 Se disolvieron 287 mg de 2-oxo-1,2,3,4,6,7,9,10-octahidro-8H-azepino[4,5-g]quinolin-8-carboxilato de etilo en 5 ml de DMF, y se añadieron 65 mg de hidruro de sodio al 60 % al mismo en un baño de hielo, seguido de agitación durante 1 hora. Se añadieron 0,3 ml de yoduro de metilo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, se añadió una solución acuosa de hidrogeno carbonato de sodio saturado, seguido de extracción con cloroformo. Se concentró el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo por medio de cromatografía de gel de sílice (disolvente de elución: HEX-EtOAc) para obtener 94 mg de 1-metil-2-oxo-1,2,3,4,6,7,9,10-octahidro-8H-azepino[4,5-g]quinolin-8-carboxilato de etilo en forma de solido incoloro.

#### Ejemplo de Preparación 71

15 A 5 g de 2-oxo-1,2,3,4,6,7,9,10-octahidro-8H-azepino[4,5-g]quinolin-8-carboxilato de etilo se añadieron 40 ml de etilenglicol y 28 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio, seguido de agitación a 150 °C. Tras agitar durante la noche, la mezcla de reacción se enfrió en hielo, después se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y después se alcalinizó el residuo mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M seguido de extracción con cloroformo. El disolvente se concentró a presión reducida y después se disolvió el residuo marrón oscuro resultante en diclorometano, seguido de la adición de 4 g de dicarbonato de di-t-butilo y 3,5 m de trietilamina. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se concentró a presión reducida, y se purificó el residuo por medio de cromatografía de gel de sílice (disolvente de elución: cloroformo-MeOH) para obtener 3,39 g de 2-oxo-1,2,3,4,6,7,9,10-octahidro-8H-azepino[4,5-g]quinolin-8-carboxilato de t-butilo.

#### Ejemplo de Preparación 17

30 A una solución de 250 mg de 1,2,3,4,6,7,9,10-octahidro-8H-azepino[4,5-g]quinolin-8-carboxilato de t-butilo en 2,5 ml de dicloroetano se añadieron 0,175 ml de cloruro de isobutilo y 0,4 ml de trietilamina, seguido de elevación de la temperatura hasta 60 °C y agitación durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con ácido clorhídrico 1 M, agua, una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M, y salmuera saturada, y se concentró el disolvente. Al residuo resultante se añadieron 2 ml de THF y se añadieron 3,5 ml de una solución 1 M de un complejo de borano-THF en THF en un baño de hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, y se añadió EtOH a la misma, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró y se purificó el residuo resultante por medio de cromatografía de gel de sílice (disolvente de elución: HEX-EtOAc) para obtener 213 mg de 1-isobutil-1,2,3,4,6,7,9,10-octahidro-8H-azepino[4,5-g]quinolin-8-carboxilato de 1-isobutilo.

#### Ejemplo de Preparación 18

45 A una solución de 460 mg de 11-bromo-1,2,3,4,6,7,9,10-octahidro-8H-azepino[4,5-g]quinolin-8-carboxilato de t-butilo en 9 ml de dioxano se añadieron 1,6 ml de una solución acuosa de carbonato de potasio 2 M bajo atmósfera de argón, y posteriormente 449 mg de trimetilboroxina y 70 mg de tetraquitrifenilfosfina paladio, seguido de agitación a 90 °C durante 13 horas. Se permitió el enfriamiento de la mezcla de reacción, se filtró y después se concentró a presión reducida, se diluyó el residuo resultante con EtOAc, y se lavó la fase orgánica con agua y salmuera saturada. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo resultante por medio de cromatografía de gel de sílice (disolvente de elución: HEX-EtOAc) para obtener 380 mg de 11-metil-1,2,3,4,6,7,9,10-octahidro-8H-azepino[4,5-g]quinolin-8-carboxilato de t-butilo.

#### Ejemplo de Preparación 19

55 A una solución de 670 mg de 11-isopropenil-1,2,3,4,6,7,9,10-octahidro-8H-azepino[4,5-g]quinolin-8-carboxilato de t-butilo en 10 ml de MeOH se añadieron 200 mg de paladio sobre carbono, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3,5 horas a presión normal bajo atmósfera de hidrógeno. Además, tras la agitación durante la noche a 4,5 atm bajo atmósfera de hidrógeno, se filtró la mezcla de reacción a través de celite, y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo resultante por medio de cromatografía de gel de sílice (disolvente de elución: HEX-EtOAc) para obtener 512 mg de 11-isopropil-1,2,3,4,6,7,9,10-octahidro-8H-azepino[4,5-g]quinolin-8-carboxilato de t-butilo.

#### Ejemplo de Preparación 20

65 A una solución de 140 mg de 11-etil-1,2,3,4,6,7,9,10-octahidro-8H-azepino[4,5-g]quinolin-8-carboxilato de t-butilo en 1,86 ml de acetonitrilo se añadieron 0,12 ml de glicildimetiléter, seguido de sustitución con argón. En un baño de hielo, se añadieron 9 mg de trifluorometanosulfonato de yterbio (III), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, después elevación de la temperatura hasta 50 °C y agitación durante la noche. A la mezcla de

reacción se añadieron EtOAc y bicarbonato de sodio acuoso, y se lavó la fase orgánica con agua y salmuera saturada. El disolvente se evaporó a presión reducida y se purificó el residuo resultante por medio de cromatografía de gel de sílice (disolvente de elución: HEX-EtOAc) para obtener 147 mg de 11-etil-1-(2-hidroxi-3-metoxipropil)-1,2,3,4,6,7,9,10-octahidro-8H-azepino[4,5-g]quinolin-8-carboxilato de t-butilo.

5

## Ejemplo de Preparación 22

A una solución de 828 mg de 7-hidroxi-6-metil-8-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-carboxilato de t-butilo en 25 ml de DMF se añadieron 0,268 ml de bromoacetato de metilo y 390 mg de carbonato de potasio, seguido de agitación a 55 °C durante 13 horas. Se permitió el enfriamiento de la mezcla de reacción, y se añadió agua, seguido de extracción con EtOAc dos veces. Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera saturada, se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y después se filtró, y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por medio de cromatografía de gel de sílice (disolvente de elución: HEX-EtOAc) para obtener 1,076 g de 7-(2-metoxi-2-oxoetoxi)-6-metil-8-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-carboxilato de t-butilo en forma de sólido blanco amarillento.

10

15

## Ejemplo de Preparación 23

A una mezcla de 967 mg de 7-(2-metoxi-2-oxoetoxi)-6-metil-8-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzacepin-3-carboxilato de t-butilo en 25 ml de EtOH se añadieron 97 mg de palado al 10 % sobre carbono bajo atmósfera de argón, seguido de agitación durante 2 horas a presión normal bajo atmósfera de hidrógeno. A la mezcla de reacción se añadieron 200 ml de THF, después se retiró el catalizador usando celite, y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía de gel de sílice (disolvente de elución: HEX-EtOAc) para obtener 629 mg de 11-metil-3-oxo-3,4,6,7,9,10-hexahidro[1,4]oxazino[2,3-h][3]benzacepin-8(2H)-carboxilato de t-butilo en forma de sólido blanco.

20

25

## Ejemplo de Preparación 411

A una solución de 1-(3-metoxipropil)-2-oxo-1,2,3,4,6,7,9,10-octahidro-8H-azepino[4,5-g]quinolin-8-carboxilato de t-butilo en 4,2 ml de acetonitrilo se añadieron 107 mg de N-bromosuccinimida y 3,7 mg de nitrato de amonio, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Se concentró la mezcla de reacción hasta aproximadamente  $\frac{1}{4}$ , y se añadió acetato de etilo, una solución acuosa de tiosulfato de sodio y bicarbonato de sodio acuoso. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente para obtener 198 mg de 11-bromo-1-(3-metoxipropil)-2-oxo-1,2,3,4,6,7,9,10-octahidro-8H-azepino[4,5-g]quinolin-8-carboxilato de t-butilo.

30

35

De la misma manera que en los métodos de los Ejemplos de Preparación anteriores, se prepararon los compuestos de los Ejemplos de Preparación que se muestran en las Tablas siguientes. Para los compuestos de los Ejemplos de Preparación, las estructuras se muestran en las Tablas 2 a 6 y los métodos de preparación y los datos fisicoquímicos se muestran en la Tabla 7.

40

## Ejemplo A

A 47 mg de 11-cloro-1-isobutil-1,2,3,4,6,7,9,10-octahidro-8H-azepino[4,5-g]quinolin-8-carboxilato de t-butilo se añadió 1 ml de solución de ácido clorhídrico 4 M en EtOAc, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el residuo por medio de cromatografía de gel de sílice (disolvente de elución: cloroformo-MeOH). Se disolvieron 26 mg de la sustancia viscosa amarillo claro resultante en EtOH, seguido de la adición de 10,3 mg de ácido fumárico y agitación. Se recogió el sólido precipitado por medio de filtración para obtener 23,2 mg de monofumarato de 11-cloro-1-isobutil-2,3,4,6,7,8,9,10-octahidro-1H-azepino[4,5-g]quinolina como sólido blanco.

45

50

De la misma manera que en los métodos de los Ejemplos anteriores, se prepararon los compuestos de los Ejemplos que se muestran en las Tablas siguientes. Las estructuras de los compuestos de los Ejemplos se muestran en la Tabla 8 y los métodos de preparación y los datos fisicoquímicos se muestran en la Tabla 9.

55

[Tabla 2]

Pej.	Estructura
5	

7	
8	
9	
11	
14	
15	
17	
18	

[Tabla 3]

Pej.	Estructura
19	

20	
22	
23	
45	
46	
47	
48	
49	

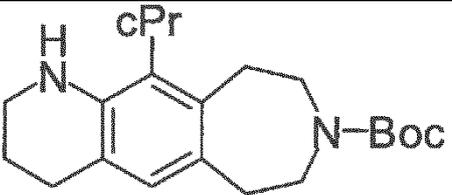
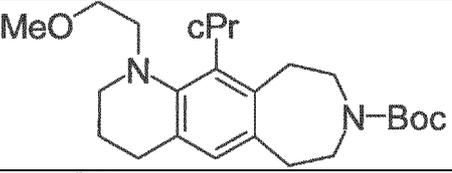
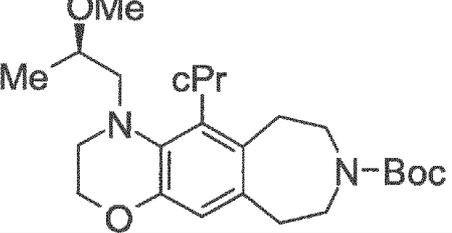
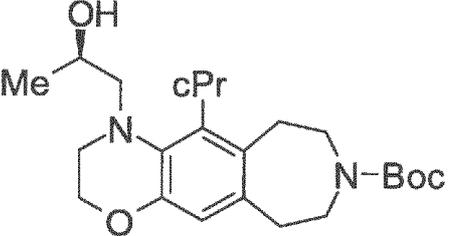
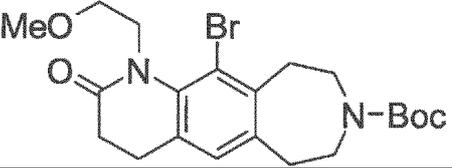
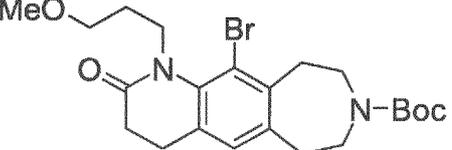
[Tabla 4]

Pej.	Estructura
50	
54	

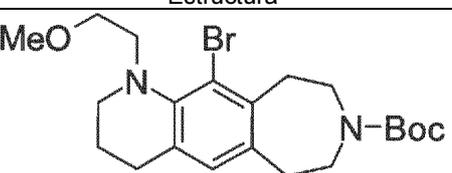
58	
67	
71	
72	
73	
78	
98	

[Tabla 5]

Pej.	Estructura
99	
123	

124	
126	
299	
304	
410	
411	

[Tabla 6]

Pej.	Estructura
433	

[Tabla 7]

PEj	Psyn	Dat,
5	5	FAB+:299,301
7	7	EI:346,348,350
8	8	ESI+:367,369
9	9	EI:322,324
11	11	ESI+:337,339
14	14	APCI+:220
15	15	ESI+:303
17	17	ESI+:359

18	18	ESI+:317
19	19	ESI+:345
20	20	ESI+:419
22	22	ESI+:417
23	23	FAB-:331
45	19	ESI+:235
46	7	EI:312
47	8	ESI+:333
48	5	EI:264
49	9	EI:288
50	22	ESI+:403([M+Na]⁺)
54	11	ESI+:305
58	23	FAB-:317
67	7	ESI+:383,385
71	71	ESI+:317
72	11	ESI+:203
73	7	ESI+:381,383
78	18	ESI+:345
98	15	ESI+:391
99	11	ESI+:377
123	15	ESI+:375
124	18	ESI+:343
126	17	ESI+:401
299	15	ESI+:417
304	20	ESI+:403
410	411	ESI+:453; 455
411	411	ESI+:467; 469
433	11	ESI+:439, 441

[Tabla 8]

Ej	Estructura
A M	
1 M	
2 M	
3 M	

[Tabla 9]

Ex.	Syn	Dat
A	A	ESI+:293, 295 RMN: 0,96 (6H, d, J= 6,5 Hz), 1,69-1,75 (2H, m), 1,98-2,07 (1H, m), 2,67-2,70 (4H, m), 2,90-2,95 (2H, m), 2,97-3,04 (6H, m), 3,10-3,65 (5H, m), 6,46 (2H, s), 6,81 (1H, s) pf: 159-163
1	A	ESI+:277 RMN: 1,68-1,80 (2H, m), 2,77-2,92 (4H, m), 2,96-3,09 (4H, m), 3,17-3,30 (7H, m), 3,36 (2H, t, J= 6,1 Hz), 4,05-4,15 (2H, m), 6,44 (2H, s), 6,49 (1H, s), 6,51 (1H, s) pf: 141-145
2	A	ESI+:301 RMN: 0,30-0,42 (2H, m), 0,93-1,04 (2H, m), 1,57-1,74 (3H, m), 2,61 (2H, t, J= 6,4 Hz), 2,83-2,94 (2H, m), 2,98-3,32 (13 H, m), 3,56 (2H, t, J=6,2 Hz), 6,43 (2H, s), 6,65 (1H, s)
3	A	ESI+:317 RMN: 0,30-0,42 (1H, m), 0,46-0,59 (1H, m), 0,95-1,09 (5H, m), 1,55-1,67 (1H, m), 2,80-3,30 (14 H, m), 3,33-3,43 (1H, m), 3,62-3,75 (1H, m), 3,95-4,09 (2H, m), 6,42 (2H, s), 6,50 (1H, s) Pf: 133-136

**Aplicabilidad industrial**

Los compuestos de la presente invención y sus sales tienen actividad de agonista de receptor 5-HT<sub>2C</sub> y pueden usarse como agente para prevenir o tratar enfermedades relacionadas con el receptor 5-HT<sub>2C</sub>.

5 En este caso, los ejemplos de enfermedades relacionadas con el receptor 5-HT<sub>2C</sub> incluyen incontinencia tal como incontinencia urinaria de esfuerzo, incontinencia urinaria de urgencia, incontinencia urinaria mixta, y similares, disfunción sexual tal como síndrome de disfunción eréctil y similares, obesidad y similares.

**REIVINDICACIONES**

1. Un compuesto que es
- 5 11-ciclopropil-1-(2-metoxietil)-2,3,4,6,7,8,9,10-octahidro-1H-azepino[4,5-g]quinolina, 4-(3-metoxipropil)-2,3,4,6,7,8,9,10-octahidro[1,4]oxazino[2,3-h][3]benzacepina, o 5-ciclopropil-4-[(2R)-2-metoxipropil]-2,3,4,6,7,8,9,10-octahidro[1,4]oxazino[2,3-h][3]benzacepina, o una de sus sales.
- 10 2. Un compuesto como se describe en la reivindicación 1, que es  
11-ciclopropil-1-(2-metoxietil)-2,3,4,6,7,8,9,10-octahidro-1H-azepino[4,5-g]quinolina o una de sus sales.
- 15 3. Un compuesto como se describe en la reivindicación 1, que es  
4-(3-metoxipropil)-2,3,4,6,7,8,9,10-octahidro[1,4]oxazino[2,3-h][3]benzacepina o una de sus sales.
4. Un compuesto como se describe en la reivindicación 1, que es
- 20 5-ciclopropil-4-[(2R)-2-metoxipropil]-2,3,4,6,7,8,9,10-octahidro[1,4]oxazino[2,3-h][3]benzacepina o una de sus sales.
5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una de sus sales como se describen en la reivindicación 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 25 6. Una composición farmacéutica para su uso en un método para prevenir o tratar enfermedades relacionadas con el receptor 5-HT<sub>2C</sub> seleccionadas entre el grupo que consiste en incontinencia urinaria de esfuerzo e incontinencia urinaria mixta, que comprende un compuesto o una de sus sales como se describen en la reivindicación 1.
- 30 7. Uso de un compuesto o de una de sus sales como se describe en la reivindicación 1, para la preparación de una composición farmacéutica para prevenir o tratar la incontinencia urinaria de esfuerzo y la incontinencia urinaria mixta.
- 35 8. Un compuesto o una de sus sales como se describen en la reivindicación 1, para su uso en la prevención o el tratamiento de incontinencia urinaria de esfuerzo e incontinencia urinaria mixta.