



OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: 2 670 568

51 Int. Cl.:

C07D 223/16 (2006.01) A61K 31/55 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01) C07D 403/04 (2006.01) C07D 409/04 C07D 491/04 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- (96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: 11.04.2003 E 10010297 (9)
 (97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: 28.02.2018 EP 2374796
 - (54) Título: 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzacepina, sus sales, solvatos o hidratos y su uso para el tratamiento de trastornos del SNC
 - (30) Prioridad:

12.04.2002 US 372058 P 23.08.2002 US 405495 P 18.12.2002 US 434607 P 10.04.2003 US 410991

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente: 31.05.2018

(73) Titular/es:

ARENA PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%) 6154 Nancy Ridge Drive San Diego, CA 92121, US

(72) Inventor/es:

SMITH, JEFFREY y SMITH, BRIAN

(74) Agente/Representante:

SALVA FERRER, Joan

DESCRIPCIÓN

8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepina, sus sales, solvatos o hidratos y su uso para el tratamiento de trastornos del SNC

Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere a compuestos que actúan como moduladores de los receptores 5HT_{2C}.

10 Antecedentes de la invención

[0002] La obesidad es un trastorno muy grave en el cual existe un aumento en el riesgo de morbilidad y mortalidad que surge de enfermedades concomitantes como la diabetes tipo II, hipertensión, derrame cerebral, cáncer y enfermedad de la vesícula biliar.

[0003] La obesidad es hoy en día una cuestión grave de asistencia médica en el mundo occidental y lo es cada vez más en algunos países del tercer mundo. El aumento en el número de personas obesas se debe en gran parte a una mayor preferencia por alimentos con alto contenido de grasa, aunque también, y esto puede ser un factor más importante, a la disminución de la actividad en la vida de la mayoría de las personas. En los últimos 10 años ha 20 habido un aumento del 30% en la incidencia de obesidad en los EE.UU., y ahora cerca del 30% de la población de los EE.UU. es considerada obesa.

[0004] El hecho de que alguien sea clasificado con sobrepeso u obeso, se determina generalmente basándose en su índice de masa corporal (IMC), el cual se calcula dividiendo el peso del cuerpo (kg) entre la estatura al cuadrado (m²). De esta manera, las unidades del IMC son kg/m² y es posible calcular el rango del IMC asociado con la mortalidad mínima en cada década de la vida. El sobrepeso se define como un IMC en el rango de 25-30 kg/m², y la obesidad como un IMC mayor a 30 kg/m² (ver TABLA a continuación).

CLASIFICACIÓN DE PESO POR ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC)

IMC	CLASIFICACIÓN
< 18,5	Bajo peso
18,5-24,9	Peso normal
25,0-29,9	Sobrepeso
30,0-34,9	Obesidad (clase I)
35,0-39,9	Obesidad (clase II)
>40	Obesidad extrema (clase III)

[0005] A medida que aumenta el IMC, aumenta el riesgo de muerte por una variedad de causas independientes de otros factores de riesgo. Las enfermedades más comunes relacionadas con la obesidad son las enfermedades cardiovasculares (principalmente la hipertensión), la diabetes (la obesidad agrava el desarrollo de la diabetes), las enfermedades de la vesícula biliar (principalmente el cáncer) y enfermedades de reproducción. Los estudios han demostrado que incluso una modesta reducción en el peso corporal puede corresponder a una reducción significativa en el riesgo de desarrollar una enfermedad cardiaca coronaria.

[0006] Sin embargo, existen problemas con la definición del IMC ya que no toma en cuenta la proporción de masa 40 corporal que es músculo en relación con la grasa (tejido adiposo). Para dar razón de esto, la obesidad también puede definirse sobre la base del contenido de grasa corporal: mayor al 25% en hombres y al 30% en mujeres.

[0007] La obesidad también aumenta considerablemente el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares. La insuficiencia coronaria, las enfermedades ateromatosas y la insuficiencia cardiaca se encuentran al frente de las complicaciones cardiovasculares provocadas por la obesidad. Se estima que si toda la población tuviera un peso ideal, el riesgo de sufrir una insuficiencia coronaria disminuiría un 25% y el riesgo de sufrir insuficiencia cardiaca y accidentes cerebro vasculares disminuiría un 35%. La incidencia de enfermedades coronarias se duplica en personas menores de 50 años de edad con un 30% de sobrepeso. El paciente con diabetes enfrenta una reducción del 30% en sus expectativas de vida. Después de los 45 años de edad, las personas con diabetes tienen cerca de tres veces más probabilidades de contraer una enfermedad cardiaca significativa que las personas sin diabetes, y hasta cinco veces más de sufrir un derrame cerebral. Estos descubrimientos remarcan las interrelaciones entre los factores de riesgo de desarrollar diabetes no dependiente de insulina (NIDDM) y la enfermedad coronaria, y el valor potencial de un enfoque integrado para la prevención de estas enfermedades basándose en la prevención de la obesidad (Perry, I.J., y otros, *BMJ* 310, 560-564 (1995)).

[0008] La diabetes también ha sido implicada en el desarrollo de enfermedades renales, enfermedades de la vista y problemas del sistema nervioso. La enfermedad del riñón, también llamada nefropatía, ocurre cuando el "mecanismo de

30

5

filtro" del riñón se daña y la proteína se filtra a la orina en cantidades excesivas haciendo fallar finalmente al riñón. La diabetes es también una causa principal de daños a la retina en la parte posterior del ojo y aumenta el riesgo de desarrollar cataratas y glaucoma. Por último, la diabetes está asociada con los daños al sistema nervioso, especialmente en las piernas y los pies, lo cual interfiere con la capacidad de sentir dolor y contribuye a contraer graves infecciones. En conjunto, las complicaciones por diabetes son una de las principales causas de muerte en el país.

[0009] La primera línea de tratamiento es ofrecer a los pacientes consejos para mejorar la dieta y el estilo de vida, como reducir el contenido de grasa en sus dietas y aumentar la actividad física. Sin embargo, muchos pacientes encuentran esto difícil de realizar y necesitan ayuda adicional de terapia con medicamentos para mantener los 10 resultados de estos esfuerzos.

[0010] La mayoría de los productos comercializados actualmente ha fracasado como tratamiento para la obesidad debido a una falta de eficiencia o perfiles inaceptables de efectos secundarios. El medicamento más exitoso hasta ahora ha sido de acción indirecta 5-hidroxitriptamina (5-HT) d-fenfluramina agonista (ReduxTM), pero los informes de defectos en las válvulas cardiacas hasta en un tercio de los pacientes condujeron a su retiro por la FDA en 1998.

[0011] Además, se han lanzado recientemente en los EE.UU. y Europa dos nuevos medicamentos: Orlistat (XenicalTM), un medicamento que previene la absorción de grasa por la inhibición de lipasa pancreática, y Sibutramina (ReductilTM), un inhibidor de recaptación de la 5-HT/noradrenalina. Sin embargo, los efectos secundarios relacionados con estos productos podrían limitar su utilización a largo plazo. Se ha informado que el tratamiento con XenicalTM provoca malestares gastrointestinales en ciertos pacientes, mientras que la Sibutramina ha sido relacionada con un aumento de la presión arterial en algunos pacientes.

[0012] La neurotransmisión de la serotonina (5-HT) tiene un papel importante en numerosos procedimientos fisiológicos en trastornos tanto de salud como psiquiátricos. La 5-HT ha sido implicada durante cierto tiempo en la regulación del comportamiento alimenticio. La 5-HT parece funcionar provocando una sensación de saciedad, por lo que se deja de comer más pronto y se consumen así menos calorías. Se ha demostrado que una acción estimulante de la 5-HT sobre el receptor 5HT_{2c} desempeña un papel importante en el control del consumo de alimentos y el efecto contra la obesidad de la d-fenfluramina. Ya que el receptor 5-HT_{2c} se manifiesta en alta densidad en el cerebro (notablemente en las estructuras límbicas, en las vías extrapiramidales, en el tálamo e hipotálamo, esto es, el núcleo paraventricular hipotalámico (PVN) y el núcleo dorso medial del hipotálamo (DMH), y predominantemente el plexo coroide), y se manifiesta en baja densidad o se encuentra ausente en los tejidos periféricos, un receptor selectivo agonista 5-HT_{2c} puede ser un agente más eficaz y seguro contra la obesidad. Además, los ratones transgénicos con 5-HT_{2c} tienen sobrepeso con deterioro cognoscitivo y susceptibilidad a sufrir convulsiones.

[0013] Se cree que el 5HT_{2C} podría desempeñar un papel en el trastorno obsesivo-compulsivo, ciertas formas de depresión y la epilepsia. Por consiguiente, los agonistas pueden tener propiedades contra el pánico y propiedades útiles para el tratamiento de la disfunción sexual.

40 [0014] En suma, el receptor 5HT_{2C} es un receptor confirmado y bien aceptado dirigido al tratamiento de la obesidad y los trastornos psiquiátricos, y puede notarse que existe una necesidad de agonistas selectivos 5HT_{2C} que disminuyan con seguridad el consumo de alimentos y el peso corporal. La presente invención está dirigida a éstos, así como a otros fines importantes.

45 [0015] La patente GB 1268243 (Wallace & Tierman Inc; 22 de marzo de 1972) describe determinadas 1,2,4,5-tetrahidro-3H-benzazepinas de la siguiente fórmula que dicen ser útiles como analgésicos (en el tratamiento del dolor) y como antagonistas de narcóticos (en el tratamiento de la drogadicción) y por tener actividad antihistamínica y anticolinérgica. Se muestran doce compuestos benzazepina en la tabla de la página 23.

60 [0016] El documento EP 0 285 919 A1 (Schering Corporation, 12 de octubre de 1988) describe ciertas 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepinas sustituidas en 1 de la siguiente fórmula, que supuestamente son útiles en el tratamiento de psicosis, depresión y dolor. Veintidós compuestos de benzazepina se enumeran en la página 5 en la misma.

[0017] Chang, W.K. et al., "Dopamine receptor binding properties of some 2,3,4,5-tetrahydro1*H*-3-benzazepin-7-ols with non-aromatic substituents in the 5-position", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1992, vol. 2, pág. 399-402 describe ciertas 2,3,4,5-tretrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-oles de la siguiente fórmula, que supuestamente son antagonistas del receptor de dopamina D-1 y son útiles como agentes antipsicóticos. Se muestran diecisiete compuestos de benzazepina en la Tabla 1 en la página 401 en el mismo.

[0018] El documento WO 93/00094 A2 (Smithkline Beecham PLC; 7 enero de 1993) describe ciertos derivados de tetrahidrobenzazepina de la siguiente fórmula, que son supuestamente útiles en el tratamiento de trastornos 30 caracterizados por vasodilatación excesiva, por ejemplo, hipertensión portal y migraña. Diez compuestos de benzazepina se enumeran en la página 4 en el mismo.

45 Características de la invención

60

[0019] Un primer aspecto de la invención es un compuesto que es 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato de la misma para su uso en el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central seleccionado de: depresión, depresión atípica, un trastorno bipolar, un trastorno de ansiedad, un trastorno obsesivo-compulsivo, una fobia social, un estado de pánico, un trastorno del sueño, disfunción sexual, psicosis, esquizofrenia, migraña u otra afección asociada con dolor cefálico u otro dolor, presión intracraneal elevada, epilepsia, un trastorno de la personalidad, un trastorno del comportamiento relacionado con la edad, un trastorno del comportamiento asociado con la demencia, un trastorno mental orgánico, un trastorno mental en la infancia, agresividad, un trastorno mental asociado con la edad, síndrome de fatiga crónica, adicción a fármacos, adicción al alcohol, bulimia, anorexia nerviosa o tensión premenstrual.

[0020] En una realización, el trastorno del sistema nervioso central es esquizofrenia.

[0021] En una realización, el trastorno del sistema nervioso central es adicción a fármacos o adicción al alcohol.

[0022] En una realización, dicha 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina es (*R*)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina.

[0023] En una realización, dicha 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina es (*S*)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina.

[0024] Un <u>segundo</u> aspecto de la invención es el uso de 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato de la misma en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central seleccionado de: depresión, depresión atípica, un trastorno bipolar, un trastorno de ansiedad, un trastorno obsesivo-compulsivo, una fobia social, un estado de pánico, un trastorno del sueño, disfunción sexual, psicosis, esquizofrenia, migraña u otra afección asociada con dolor cefálico u otro dolor, presión intracraneal elevada, epilepsia, un trastorno de la personalidad, un trastorno del comportamiento relacionado con la edad, un trastorno del comportamiento asociado con la demencia, un trastorno mental orgánico, un trastorno mental en la infancia, agresividad, un trastorno mental relacionado con la edad, síndrome de fatiga crónica, adicción a fármacos, adicción al alcohol, bulimia, anorexia nerviosa o tensión premenstrual.

10

[0025] En una realización, el trastorno del sistema nervioso central es esquizofrenia.

[0026] En una realización, el trastorno del sistema nervioso central es la adicción a fármacos o adicción al alcohol.

15 [0027] En una realización, dicha 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina es (*R*)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina.

[0028] En una realización, dicha 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina es (*S*)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina.

20

[0029] Un <u>tercer</u> aspecto de la invención es un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica que comprende combinar 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o hidrato de la misma con al menos un portador o excipiente farmacéutico.

25 [0030] En una realización, dicho procedimiento comprende mezclar uniformemente 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato de la misma con un líquido o un portador sólido finamente dividido, o ambos.

[0031] En una realización, dicha 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina es (*R*)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina es (*R*)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina.

[0032] En una realización, dicha 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina es (*S*)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina.

35 [0033] Un <u>cuarto aspecto</u> de la invención es el uso de 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato de la misma en la fabricación de un medicamento.

[0034] En una realización, dicha 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina es (R)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina.

40

[0035] En una realización, dicha 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina es (S)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina.

[0036] Un quinto aspecto de la invención es un procedimiento para la preparación de 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-45 tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato de la misma, que comprende las siguientes etapas:

(a) hacer reaccionar 4-clorofenetilamina:

50

55

o una sal de la misma con anhídrido trifluoroacético para formar N-trifluoroacetil-4-clorofenetilamina:

(b) hacer reaccionar dicha *N*-trifluoroacetil-4-clorofenetilamina con tetrafluoroborato de bis(piridina)yodonio (I) para formar *N*-trifluoroacetil-2-yodo-4-clorofenetilamina:

(c) hacer reaccionar dicha N-trifluoroacetil-2-yodo-4-clorofenetilamina con bromuro de alilo para formar N-alil, N-15 trifluoroacetil-2-yodo-4-clorofenetilamina:

(d) ciclar dicha *N*-alil, *N*-trifluoroacetil-2-yodo-4-clorofenetilamina para formar *N*-trifluoroacetil-8-cloro-1-metilen-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina:

40 (e) hidrogenar dicha N-trifluoroacetil-8-cloro-1-metilen-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina para formar N-trifluoroacetil-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina:

$$CI$$
 CF_3

(f) desproteger dicha *N*-trifluoroacetil-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina para formar dicha 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato de la misma.

[0037] Un <u>sexto</u> aspecto de la invención es un procedimiento de preparación de un compuesto seleccionado de: (*R*)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina,

(S)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina,

55

y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, e hidratos de las mismas;

60 que comprende separar la 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina en sus enantiómeros utilizando HPLC quiral.

[0038] Un <u>séptimo</u> aspecto de la invención es un procedimiento de determinación de la actividad agonista de 5-HT_{2C} de los compuestos de ensayo *in vitro*, que comprende:

65 (a) proporcionar células huésped transfectadas con ADNc de receptor 5-HT_{2C} humano en una multiplicidad de pocillos de cultivo celular;

- (b) añadir un compuesto de ensayo a cada uno de dichos pocillos; y
- (c) determinar la actividad agonista de 5-HT_{2C} de dichos compuestos de ensayo mediante la medición de la acumulación de IP₃;
- en el que la 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina es uno de dichos compuestos de ensayo.

[0039] Un <u>octavo</u> aspecto de la invención es un procedimiento de determinación de actividad de inhibición de la ingesta de alimentos de los compuestos de ensayo *in vivo*, que comprende:

- (a) proporcionar una multiplicidad de ratas privadas de alimento en jaulas individuales, en el que cada una de dichas ratas privadas de alimento ha sido inyectada con un compuesto de ensayo;
- 10 (b) presentar cada una de dichas rata privadas de alimento con una cantidad prepesada de alimentos; y
 - (c) determinar la actividad de inhibición de la ingesta de alimentos de dicho compuestos de ensayo mediante el pesado de dichos alimentos en puntos de tiempo predeterminados después de la inyección;
 - en el que la 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina es uno de dichos compuestos de ensayo.

15 Descripción de la invención

[0040] La presente invención se refiere a 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina, que es un compuesto que tiene la Fórmula (I), que se muestra a continuación:

20

 R_2 R_{2a} $N-R_1$ R_6

- 30 en la que R_1 es H; R_2 es Me; R_{2a} es H; R_3 es Cl; R_4 es H; Y R_6 es Y; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato de la misma.
 - [0041] También se describen en el presente documento composiciones que comprenden uno o más compuestos de Fórmula (I), y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.
 - [0042] En el presente documento también se describen procedimientos para modular un receptor 5HT_{2C} que comprende poner en contacto dicho receptor con una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto o composición de fórmula (I). Preferiblemente, dicho compuesto es un agonista de dicho receptor.
- 40 [0043] También se describen en el presente documento procedimientos de profilaxis o tratamiento de trastornos del sistema nervioso central; daños en el sistema nervioso central; trastornos cardiovasculares; trastornos gastrointestinales; diabetes insípida y apnea del sueño, que comprende administrar a un paciente en necesidad de dicha profilaxis o tratamiento una dosis eficaz de un compuesto de Fórmula (I).
- 45 [0044] En algunas realizaciones, los trastornos del sistema nervioso central incluyen depresión, depresión atípica, trastornos bipolares, trastornos de ansiedad, trastornos obsesivo-compulsivos, fobias sociales o estados de pánico, trastornos del sueño, disfunción sexual, psicosis, esquizofrenia, migraña y otras afecciones asociadas con dolor cefálico u otro dolor, presión intracraneal elevada, epilepsia, trastornos de personalidad, trastornos de comportamiento relacionados con la edad, trastornos del comportamiento asociados con demencia, trastornos
- 50 mentales orgánicos, trastornos mentales en la infancia, agresividad, trastornos mentales asociados con la edad, síndrome de fatiga crónica, adicción a fármacos y alcohol, obesidad, bulimia, anorexia nerviosa o tensión premenstrual. En algunas realizaciones, los trastornos del sistema nervioso central es obesidad.
- [0045] En algunas realizaciones, el daño al sistema nervioso central es por traumatismo, apoplejía, enfermedades 55 neurodegenerativas o enfermedades tóxicas o infecciosas del SNC, incluyendo encefalitis y meningitis.
 - [0046] En algunas realizaciones, el trastorno cardiovascular es trombosis. En realizaciones adicionales, el trastorno gastrointestinal es una disfunción de la motilidad gastrointestinal.
- 60 [0047] También se describen en el presente documento procedimientos para disminuir el consumo de alimentos de un mamífero que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto o composición de la invención.
- [0048] También se describen en el presente documento procedimientos para inducir saciedad en un mamífero que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto o composición de la invención.

[0049] También se describen en el presente documento procedimientos para controlar el aumento de peso de un mamífero que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto o composición de la invención.

[0050] También se describen en el presente documento procedimientos para tratar la obesidad que comprende la administración de una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto o composición de la invención, a un paciente que necesite tal tratamiento.

10 [0051] En algunas realizaciones, algunos de los procedimientos antes mencionados de la invención comprenden además el paso de identificar al paciente, que dicho paciente tenga la necesidad de disminuir su consumo de alimentos, controlar su aumento de peso o tratar su obesidad, y en donde dicho paso de identificación se realiza antes de administrar a dicho paciente la citada cantidad farmacéuticamente eficaz de dicho compuesto o composición de la invención.

[0052] También se describe en el presente documento un compuesto de la Fórmula (I) para su uso en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

[0053] También se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (I) para su uso en un procedimiento de profilaxis o tratamiento de trastornos del sistema nervioso central; daños en el sistema nervioso central; trastornos cardiovasculares; trastornos gastrointestinales; diabetes insípida y apnea del sueño. En algunas realizaciones, los trastornos del sistema nervioso central se seleccionan del grupo que consiste en depresión, depresión atípica, trastornos bipolares, trastornos de ansiedad, trastornos obsesivo-compulsivos, fobias sociales o estados de pánico, trastornos del sueño, disfunción sexual, psicosis, esquizofrenia, migraña y otras afecciones asociadas con dolor cefálico u otro dolor, presión intracraneal elevada, epilepsia, trastornos de personalidad, trastornos del comportamiento relacionados con la edad, trastornos del comportamiento asociados con demencia, trastornos mentales orgánicos, trastornos mentales en la infancia, agresividad, trastornos de la memoria relacionados con la edad, síndrome de fatiga crónica, adicción a fármacos y alcohol, obesidad, bulimia, anorexia nerviosa y tensión premenstrual. En algunas realizaciones, el trastorno es la obesidad.

[0054] También se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para su uso en la profilaxis o tratamiento de trastornos del sistema nervioso central; daños en el sistema nervioso central; trastornos cardiovasculares; trastornos gastrointestinales; diabetes insípida y apnea del sueño. En algunas realizaciones, los trastornos del sistema nervioso central se seleccionan del grupo que consiste en depresión, depresión atípica, trastornos bipolares, trastornos de ansiedad, trastornos obsesivo-compulsivos, fobias sociales o estados de pánico, trastornos del sueño, disfunción sexual, psicosis, esquizofrenia, migraña y otras afecciones asociadas con dolor cefálico u otro dolor, presión intracraneal elevada, epilepsia, trastornos de personalidad, trastornos del comportamiento relacionados con la edad, trastornos del comportamiento asociados con demencia, trastornos mentales orgánicos, trastornos mentales en la infancia, agresividad, trastornos de la memoria relacionados con la edad, síndrome de fatiga crónica, adicción a fármacos y alcohol, obesidad, bulimia, anorexia nerviosa y tensión premenstrual. En algunas realizaciones, el trastorno es la obesidad.

[0055] También se describen en el presente documento procedimientos para el alivio de un síntoma de cualquiera de las enfermedades, condiciones o trastornos mencionados en el presente documento.

Breve descripción de las figuras

15

45

50

[0056] Las figuras 1A a 1G muestran los efectos de siete compuestos distintos descritos en el presente documento sobre el consumo de alimentos en ratas privadas de alimentos.

Descripción detallada de la invención

[0057] La presente invención se relaciona con compuestos agonistas de los receptores 5HT_{2C}, los cuales son útiles en procedimientos de modulación de receptores 5HT_{2C} al contactar los receptores con uno o más compuestos de la invención, en procedimientos de disminución del consumo de alimentos, control del aumento de peso o tratamiento de la obesidad, usando compuestos de la invención.

[0058] El término "antagonista" quiere decir unidades que se enlazan competitivamente al receptor en el mismo sitio que los agonistas (por ejemplo, el ligando endógeno), pero que no activan la respuesta intracelular iniciada por la forma activa del receptor, y puede así inhibir las respuestas intracelulares de los agonistas o agonistas parciales. Los antagonistas no disminuyen la respuesta intracelular inicial en ausencia de un agonista o agonista parcial. De la manera en que se usa aquí, el término "agonista" quiere decir unidades que activan la respuesta intracelular cuando se enlazan con el receptor, o aumentan la unión de GTP a las membranas. En el contexto de la presente invención, una composición farmacéutica que comprenda un agonista del receptor 5HT_{2C} de la invención puede ser utilizada para modular la actividad del receptor 5HT_{2C}, disminuyendo el consumo de alimentos, induciendo la saciedad (esto es, la sensación de estar lleno), controlando el aumento de peso, tratando la obesidad, disminuyendo el peso

corporal y/o afectando el metabolismo de tal manera que el sujeto receptor pierde peso o mantiene su peso. Tales composiciones farmacéuticas pueden ser usadas en el contexto de los trastornos y/o enfermedades donde el aumento de peso es un componente de la enfermedad y/o trastorno como, por ejemplo, la obesidad.

- 5 [0059] De la manera en que se usa aquí, el término "contacto" o "contactando" significará poner juntas las unidades, ya sea en un sistema in vitro o en un sistema in vivo. De esta manera, "contactando" un receptor 5HT_{2C} con un compuesto de la invención incluye la administración de un compuesto de la invención a un animal que tiene un receptor 5HT_{2C}, así como, por ejemplo, la introducción de un compuesto de la invención en una muestra que contenga una preparación celular o más purificada conteniendo un receptor 5HT_{2C}.
 - [0060] La presente invención se refiere a 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina, que es un compuesto que tiene la Fórmula (I), se muestra a continuación:

15
$$R_{3}$$

$$R_{4}$$

$$R_{6}$$

$$R_{1}$$

$$R_{2}$$

$$R_{2a}$$

$$R_{2a}$$

$$R_{2a}$$

$$R_{3}$$

$$R_{4}$$

- 25 en la que R_1 es H; R_2 es Me; R_{2a} es H; R_3 es Cl; R_4 es H; Y R_6 es Y; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato de la misma.
- [0061] Se apreciará que los compuestos de la Fórmula (I) tiene un centro quiral y existen como enantiómeros. Debe entenderse que la invención se extiende a todos estos enantiómeros, y mezclas de los mismos, incluyendo racematos. La Fórmula (I) y las fórmulas de aquí adelante tienen la finalidad de representar todos los isómeros y mezclas de los mismos, a menos que se afirme o muestre lo contrario.
- [0062] Los compuestos de fórmula (I) contienen un átomo de carbono asimétrico, por lo que los compuestos pueden existir en diferentes formas estereoisoméricas. Los compuestos pueden ser, por ejemplo, racematos o formas ópticamente activas. Las formas ópticamente activas pueden obtenerse por separación de los racematos o por síntesis asimétrica. En algunas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) son enantiómeros R. En algunas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) son mezclas variadas de enantiómeros.
- 40 [0063] De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, los compuestos de la Fórmula (I) se proporcionan para uso en terapia. Los compuestos de la Fórmula (I) pueden usarse en la profilaxis o tratamiento de trastornos asociados con la función del receptor 5-HT_{2C}.
- [0064] Los compuestos de Fórmula (I) se puedne utilizar en la profilaxis o tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, tales como depresión, depresión atípica, trastornos bipolares, trastornos de ansiedad, trastornos obsesivo-compulsivos, fobias sociales o estados de pánico, trastornos del sueño, disfunción sexual, psicosis, esquizofrenia, migraña y otras afecciones asociadas con dolor cefálico u otro dolor, presión intracraneal elevada, epilepsia, trastornos de personalidad, trastornos del comportamiento relacionados con la edad, trastornos del comportamiento asociados con demencia, trastornos mentales orgánicos, trastornos mentales en la infancia, agresividad, trastornos de la memoria relacionados con la edad, síndrome de fatiga crónica, adicción a fármacos y alcohol, obesidad, bulimia, anorexia nerviosa y tensión premenstrual; daños en el sistema nervioso central, tales como mediante traumatismo, apoplejía, enfermedades neurodegenerativas o enfermedades tóxicas o infecciosas del SNC, incluyendo encefalitis y meningitis; trastornos cardiovasculares, tales como trombosis; trastornos gastrointestinales, tales como disfunción de la motilidad gastrointestinal; diabetes insípida y apnea del sueño
 - [0065] También se describe en el presente documento la utilización de un compuesto de la Fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de los trastornos expuestos en el presente documento. En una realización preferida, la utilización es la utilización de un compuesto de la Fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de la obesidad.
- [0066] Los compuestos de Fórmula (I) pueden existir opcionalmente como sales farmacéuticamente aceptables incluyendo sales con adición de ácido farmacéuticamente aceptables y preparadas con ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos orgánicos e inorgánicos. Tales ácidos incluyen ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, camforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, dicloroacético, fórmico, fumárico, glucónico, glutámico, hipúrico, hidrobrómico, hidroclórico, isetionico, láctico, maleico, málico, mandelico, metanosulfónico, múcico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfirico, tartárico, oxálico, p-toluenosulfónico y

ES 2 670 568 T3

similares, como las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en Journal Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977) e incorporadas aquí por referencia.

- [0067] Las sales de adición ácidas pueden ser obtenidas como productos directos de síntesis de compuestos. De 5 manera alternativa, la base libre se puede disolver en un disolvente idóneo que contenga el ácido adecuado, y siendo la sal aislada al evaporar el disolvente o, de otra manera, separando la sal y el disolvente. Los compuestos de Fórmula (I) pueden formar solvatos con disolventes de bajo peso molecular estándar usando procedimientos conocidos por el experto.
- 10 [0068] Las composiciones de la invención se pueden administrar convenientemente en forma de dosis por unidad y se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en el campo farmacéutico, por ejemplo, como se describe en *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Pub. Co., Easton, PA, 1980).
- [0069] Los compuestos de Fórmula (I) pueden emplearse como el único agente activo en un producto farmacéutico, o pueden usarse en combinación con otros ingredientes activos que podrían facilitar el efecto terapéutico del compuesto.
- [0070] Los compuestos de Fórmula (I) o un solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo se pueden utilizar como ingredientes activos en composiciones farmacéuticas, específicamente como agonistas de los receptores 5HT_{2C}. El término "principio activo" se define en el contexto de una "composición farmacéutica" y significará un componente de una composición farmacéutica que proporcione el beneficio farmacéutico primario, a diferencia de un "ingrediente inactivo" el cual se reconocería generalmente como uno que no proporciona beneficio farmacéutico alguno. El término "composición farmacéutica" significará una composición que comprende al menos un principio activo y al menos un ingrediente que no sea principio activo (por ejemplo, y sin limitación, un relleno, colorante o un mecanismo de liberación lenta), donde la composición sea susceptible para usarse con un resultado específico y eficaz en un mamífero (por ejemplo, entre otros, en un ser humano).
- [0071] La información desarrollada aquí respalda la conclusión de que los agonistas del receptor 5HT_{2C} descritos son para usarse en el tratamiento o profilaxis de la obesidad clínica o trastornos de sobrepeso en mamíferos, 30 incluyendo, entre otros, los seres humanos. Los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar de manera oral, sublingual, parenteral, rectal, tópica o por parche transdérmico. Los parches transdérmicos dejan pasar el medicamento a una velocidad controlada presentando el medicamento para su absorción de manera eficiente con una degradación mínima del fármaco. Típicamente, los parches transdérmicos comprenden una capa de refuerzo impermeable, un adhesivo sensible a la presión y una capa protectora de liberación con revestimiento desprendible.

 35 Cualquier persona con conocimientos ordinarios en la materia comprenderá y apreciará las técnicas apropiadas para

elaborar un parche transdérmico con eficiencia deseada, basándose en las necesidades del practicante.

- [0072] Además de las formas neutrales de los compuestos de Fórmula (I), mediante la adición correcta de un sustituyente ionizable, el cual no altere la especificidad receptora del compuesto, también pueden formarse sales fisiológicamente aceptables de los compuestos y usarse como agentes terapéuticos. Serán necesarias distintas cantidades de los compuestos de Fórmula (I) para lograr el efecto biológico deseado. La cantidad dependerá de factores tales como el compuesto específico, el uso para el cual está destinado, los modos de administración y la condición del individuo en tratamiento todos estos parámetros de dosificación se encuentran dentro del nivel de un experto ordinario en la materia medicinal. Puede esperarse que una dosis típica caiga en el rango de 0,001 a 200 mg por kilogramo de peso corporal del mamífero. Las dosis unitarias pueden contener de 1 a 200 mg de los compuestos de Fórmula (I), y pueden administrarse una o más veces al día, individualmente o en múltiplos.
- [0073] Las composiciones farmacéuticas, incluyendo, entre otras, composiciones farmacéuticas que comprendan al menos un compuesto de Fórmula (I) y/o una sal aceptable o solvato de la misma (p.e., una sal o solvato farmacéuticamente aceptable) como un principio activo combinado con al menos un portador o excipiente (p.e., portador o excipiente farmacéutico), se pueden utilizar en el tratamiento de condiciones clínicas para las cuales ha sido indicado un agonista del receptor 5HT_{2C}. Al menos un compuesto de Fórmula (I) puede combinarse con el portador en forma sólida o líquida en una formulación de dosis unitaria. El portador farmacéutico debe ser compatible con los otros ingredientes en la composición y debe ser tolerado por el receptor individual. Otros ingredientes fisiológicamente activos pueden ser incorporados en la composición farmacéutica de la invención si se desea, y si tales ingredientes son compatibles con los otros ingredientes de la composición. Las formulaciones se pueden preparar mediante cualquier procedimiento adecuado, mezclando de manera uniforme el o los compuestos activos con líquidos o portadores sólidos finamente divididos, o ambos, en las proporciones requeridas, y a continuación, si es necesario, dándole a la mezcla resultante la forma deseada.
- [0074] Los excipientes convencionales, como los aglutinantes, rellenos, agentes tensoactivos aceptables, lubricantes de pastillas y desintegrantes, pueden ser usados en pastillas y cápsulas para su administración oral. Las preparaciones líquidas para su administración oral pueden ser en forma de soluciones, emulsiones, suspensiones acuosas o aceitosas y jarabes. De manera alternativa, las preparaciones orales pueden ser en forma de polvo que puede ser reconstituido con agua u otro vehículo líquido idóneo antes de su uso. Los aditivos adicionales como los agentes de suspensión o de emulsión, vehículos no acuosos (incluyendo aceites comestibles), conservantes y

ES 2 670 568 T3

aromatizantes y colorantes pueden ser añadidos a las preparaciones líquidas. Las formas de dosis parenteral se pueden preparar disolviendo el compuesto de la invención en un vehículo líquido idóneo y esterilizando por filtración la disolución antes de llenar y sellar un vial o ampolla. Estos son sólo algunos ejemplos de los muchos procedimientos apropiados bien conocidos en el estado de la técnica para preparar formas de dosificación.

[0075] Se observa que cuando se utilizan los agonistas del receptor 5HT_{2C} como ingredientes activos en una composición farmacéutica, éstos no están destinados para su uso en seres humanos únicamente, sino también en otros mamíferos no humanos. Ciertamente, recientes avances en el área del cuidado de la salud animal autorizan que se dé consideración al uso de los agonistas del receptor 5HT_{2C} para el tratamiento de la obesidad en otros animales domésticos (*por ejemplo*, perros y gatos), y de los agonistas del receptor 5HT_{2C} en otros animales domésticos donde no haya evidencia de enfermedad o trastorno (*por ejemplo*, animales criados para alimento como vacas, pollos, pescado, etc.). Aquellos con conocimientos ordinarios en la materia ya comprenden la utilidad de tales compuestos en tales entornos.

15 [0076] Los compuestos de la presente invención se pueden preparar fácilmente de acuerdo con una serie de manipulaciones sintéticas, las cuales reusltan familiares para el experto en la materia. Una síntesis general representativa se indica más abajo, en el Esquema I:

5

Esquema I

ESQUEMA GENERAL DE REACCIÓN

10

15

R₁

Acilación

NH₂

Acilación

R₁=OMe, CI R₂=H R₂ Yodación CF₃

R₁=OMe, CI R₂=H

25

30 R₁ C_{F₃} Alilación

R₁=OMe, CI R₂=H R₂ Heck Rxn
D O CF₃

Sustitución

R₁=OMe, CI R₂=H

40

45

35

R₂ Hidrogenación

CF₃

50 R₁=OMe, CI

R₁ C_F₃

R₁=OMe, CI R₂=H

55

60

R₂
O
CF₃
Desprotección
G

R₁= OAlquil, Aril, Cl R₂=H, Br, Cl, I R₂ NH

R₁= OAlquil, Aril, Cl R₂=H, Br, Cl, I

[0077] Aquellos expertos en la materia apreciarán que se puede preparar una amplia variedad de compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con el Esquema I. Por ejemplo, al comenzar con un compuesto A de 2-fenil etilamino adecuadamente sustituido que contenga cualquiera de la amplia variedad de sustituyentes R₁ y R₂, se puede preparar el correspondiente 1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina 7- y/u 8-sustituido (compuesto H). La N-3 alquilación puede lograrse, por ejemplo, mediante el tratamiento con exceso de paraformaldehído (por metilación) o un aldehído de orden superior, seguido de la reducción con NaBH₃CN de acuerdo con el procedimiento general de los ejemplos sintéticos 9 y 10, *infra*. Además, al comenzar con un compuesto A de 1-alquil-2-fenil etilamino adecuadamente sustituido que tenga cualquiera de la amplia variedad de sustituyentes R₁ y R₂, se puede preparar el correspondiente compuesto 2,5-dialquil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina 7- y/u 8-sustituido.

10

[0078] En la síntesis de muchos compuestos de Fórmula (I), pueden ser necesarios grupos protectores para proteger varias funcionalidades durante la síntesis. Se describen grupos representativos idóneos para una amplia variedad de transformaciones sintéticas en Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª. ed, John Wiley & Sons, New York, 1991.

15

[0079] Como se reconocerá, las etapas de los procedimientos descritos en el presente documento no necesitan ser realizadas un número de veces o en una secuencia en particular. Los objetos, ventajas y características novedosas adicionales de la invención serán evidentes para aquellos expertos en la materia al examinar los siguientes ejemplos de los mismos.

20

Ejemplos

Ejemplos sintéticos

25 Ejemplo de referencia 1: (R,S) 8-bromo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina

[0080]

30

N-Trifluoroacetil-3-metoxifenetilamina

35

[0081] Una disolución de 3-metoxifenetilamina (10,0 g, 64,0 mmol) en diclorometano (150 mL), fue enfriada a 0°C, y tratada con piridina (6,5 mL, 83,5 mmol), seguido de la adición gota a gota de anhídrido trifluoroacético (17,9 g, 83,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas mientras se calentaba a 20°C. La mezcla producida fue diluida con EtOAc (500 mL), lavada secuencialmente con 10% de HCl acuoso (100 mL), agua (100 mL), solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 mL), secada con Na₂SO₄ y concentrada para dar 15,8 g de un aceite amarillo. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) d 7,26 (dd, J= 8, 8 Hz, 1 H), 6,81 (d, J= 8 Hz, 1 H), 6,77 (d, J= 8 Hz, 1 H), 6,72 (s, 1 H), 6,30 (bs, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,62 (dd, J= 7, 7 Hz, 2 H), 2,86 (dd, J=7, 7 Hz, 2 H). MS calculado para C₁₁H₁₂F₃NO₂+H: 248, observado: 248.

45 N-trifluoroacetil-2-yodo-5-metoxifenetilamina

[0082] Una disolución de N-trifluoroacetil-3-metoxifenetilamina (15,8 g, 64 mmol) en metanol (325 mL) fue enfriada a -78°C, y tratada con CaCO₃ (14,7 g, 145 mmol), seguido de una disolución de ICI (29 g, 181 mmol) en metanol (40 mL). Se dejó calentar la reacción a 20°C mientras se agitaba por la noche y luego se filtró, se concentró, se disolvió en EtOAc (200 mL), se lavó dos veces con 5% de bisulfito de sodio acuoso (100 mL), una vez con solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 mL), se secó con Na₂SO₄ y se concentró para producir 23,8 g de un polvo sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) d 7,68 (d, J= 9 Hz, 1 H), 6,76 (s, 1 H), 6,57 (d, J= 9 Hz, 1 H), 6,42 (bs, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,61 (dd, J= 7, 7 Hz, 2 H), 2,99 (dd, J= 7, 7 Hz, 2 H). MS calculado para C₁₁H₁₁F₃INO₂+H: 374, observado: 374.

55

N-alilo, N-trifluoroacetil-2-yodo-5-metoxifenetilamina

[0083] Una disolución de N-trifluoroacetil-2-yodo-5-metoxifenetilamina (23,8 g, 63,8 mmol) en tolueno (425 mL) fue tratada en secuencia con K₂CO₃ (12,4 g, 89,8 mmol), KOH (11,6 g, 207 mmol), n-Bu₄NBr (2,2 g, 6,9 mmol) y bromuro de alilo (10,7 g, 89,8 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante 3,5 horas, se enfrió a 20°C, se acidificó con 10% HCl acuoso, se separó y la fase acuosa se extrajo con éter (500 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico (200 mL), se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron para producir 20,5 g de un aceite café. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃), mezcla de rotámeros d 7,67 (m, 1 H), 6,80 (m, 1 H), 6,57 (m, 1 H), 5,9-5,6 (bm, 1 H), 5,27 (m, 2 H), 4,11 (d, J= 6 Hz, 0.5 H), 3,85 (d, J= 6 Hz, 0.5 H), 3,77 (m, 3 H), 3,55 (m, 2 H), 3,00 (m, 2 H). MS calculado para C₁₄H₁₅F₃INO₂+H: 414, observado: 414.

N-trifluoroacetil-7-metoxi-1-metileno-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0084] Una disolución de N-alilo, N-trifluoroacetil-2-yodo-5-metoxifenetilamina (20,5 g, 50 mmol) en dimetilformamida (250 mL) es tratada con KOAc (14,6 g, 149 mmol), n-Bu₄NBr (16,0 g, 50 mmol), PPh₃ (1,3 g, 5,0 mmol), Pd(OAc)₂ (0,56 g, 2,5 mmol) y agitada durante la noche a 90°C. La mezcla producida fue enfriada a 20°C, filtrada, diluida en agua (500 mL) y extraída con éter (3 x 500 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (100 mL), solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 mL), secadas con Na₂SO₄ y concentradas. La cromatografía flash (EtOAc al 10% en hexano, sílice) dio como resultado 6,6 g de un aceite amarillo. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) d 7,26 (d, J= 8 Hz, 1 H), 6,77 (d, J= 8 Hz, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 5,34-5,19 (m, 2 H), 4,40 (m, 2 H), 3,83 (m, 10 2 H), 3,80 (s, 3 H), 3,00 (m, 2 H). MS calculado para C₁₄H₁₄F₃NO₂+H: 285, observado: 285.

N-trifluoroacetil-7-metoxi-1-metilo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0085] Una disolución de N-trifluoroacetil-7-metoxi-1-metileno-2,3,4,5-trihidro-1*H*-3-benzazepina (6.6 g, 23.2 mmol) 15 en etanol (100 mL), fue tratada con 10% Pd/C (0.75 g, 2.3 mmol) y agitada durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla producida fue filtrada a través de una almohadilla de celita y sílice y el disolvente fue removido para producir 6.27 g de un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃, mezcla de rotámeros) d 7.10 (m, 1 H), 6.74 (m, 1 H), 6.68 (m, 1 H), 4.1-3.8 (bm, 2 H), 3.8 (s, 3H), 3.5 (m, 1.5 H), 3.4 (m, 0.5 H), 3.2-2.9 (bm, 4 H), 1.32 (m, 3 H). MS calculado para C₁₄H₁₆F₃NO₂+H: 288, observado: 288.

N-trifluoroacetil-8-bromo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0086] Una disolución de N-trifluoroacetil-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (1.25 g, 4.35 mmol) en acetonitrilo (40 mL) fue tratada con N-bromosuccinimida (0.852 g, 4.79 mmol) y agitada durante la noche a 20 C. La mezcla producida fue diluida con EtOAc (200 mL), lavada con bisulfito de sodio acuoso saturado (100 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 mL), secada con Na₂SO₄ y concentrada. La cromatografía flash (15% EtOAc en hexano, sílice) dio como resultado 1.55 g de un aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃, mezcla de rotámeros) d 7.34 (s, 1 H), 6.65 (m, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.81 (m, 1 H), 3.55 (m, 1.3 H), 3.37 (m, 0.7 H), 3.2-2.9 (bm, 4 H), 1.30 (m, 3 H). MS calculado para C₁₄H₁₅BrF₃NO₂+H: 366, observado: 366.

8-bromo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0087] Una disolución de N-trifluoroacetil-8-bromo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (0,95 g, 2,59 mmol) en metanol (20 mL) fue tratada con 15% de NaOH acuoso (25 mL), y agitada durante la noche a 20°C. 35 La mezcla producida fue diluida en agua (100 mL), extraída dos veces con EtOAc (100 mL), las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 mL), secadas con Na₂SO₄ y concentradas para producir 0.687 g de un aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) d 7,92 (s, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,1-2,9 (m, 6 H), 2,75 (m, 1 H), 2,60 (bs, 1 H), 1,31 (d, J= 7 Hz, 3 H). MS calculado para C₁₂H₁₆BrNO+H: 270, observado: 270.

Ejemplo de referencia 2: (R,S) 8-cloro-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[8800]

45

40

50 N-trifluoroacetil-8-cloro-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0089] Una disolución de N-trifluoroacetil-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (0,900 g, 2,67 mmol) en acetonitrilo (30 mL) fue tratada con N-clorosuccinimida (0,357 g, 2,67 mmol) y agitada durante la noche a 70°C. La mezcla producida fue diluida en agua (100 mL), extraída dos veces con EtOAc (100 mL), las fases orgánicas combinadas lavadas con solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 mL), secadas con Na₂SO₄ y concentradas. La cromatografía flash (20% EtOAc en hexano, sílice) dio como resultado 0,399 g de un aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃, mezcla de rotámeros) d 7,17 (s, 1 H), 6,68 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,78 (m, 1 H), 3,6-3,3 (m, 2 H), 3,2-2,9 (m, 4 H), 1,34 (m, 3 H). MS calculado para C₁₄H₁₅CIF₃NO₂+H: 322, observado: 322.

60 8-cloro-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0090] Una disolución de N-trifluoroacetil-8-cloro-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (0,399 g, 1,24 mmol) en metanol (20 mL) fue tratada con NaOH acuoso al 15% (20 mL), y agitada durante la noche a 20°C. La mezcla producida fue diluida en agua (100 mL), extraída dos veces con EtOAc (100 mL), las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 mL), secadas con Na₂SO₄ y concentradas para producir 0,306 g de un sólido amarillo. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) d 7,05 (s, 1 H), 6,59 (s, 1 H),

3,80 (s, 3 H), 3,0-2,8 (m, 6 H), 2,62 (m, 1 H), 2,16 (bs, 1 H), 1,24 (d, J=7 Hz, 3 H). MS calculado para $C_{12}H_{16}CINO+H$: 226, observado: 226.

Ejemplo de referencia 3: (R,S) 8-yodo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0091]

NH MeO

10

N-trifluoroacetil-8-yodo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 H-3-benzazepina

[0092] Una disolución de N-trifluoroacetil-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (1,50 g, 5,22 mmol) en metanol (70 mL) fue tratada con CaCO₃ (1,06 g, 10,44 mmol) seguida de una disolución de ICI (1,70 g, 10,44 mmol) en metanol (10 mL), y agitada durante la noche a 20°C. La mezcla producida fue filtrada, concentrada, disuelta en EtOAc (200 mL), extraída dos veces con bisulfito de sodio acuoso al 5% (100 mL), una vez con solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 mL), secada con Na₂SO₄ y concentrada. La cromatografía flash (15% EtOAc en hexano, sílice) dio como resultado 1,54 g de un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃, mezcla de rotámeros) d 7,55 (m, 1 H), 6,57 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,80 (m, 1 H), 3,60-3,30 (m, 2 H), 3,20-2,80 (m, 4 H), 1,30 (m, 3 H). MS calculado para C₁₄H₁₅F₃INO₂+H: 414, observado: 414.

8-yodo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

25 [0093] Una disolución de N-trifluoroacetil-8-yodo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (0,600 g, 1,45 mmol) en metanol (20 mL) fue tratada con NaOH acuoso al 15% (20 mL), y agitada durante 3 horas a 50°C. La mezcla producida fue diluida en agua (100 mL), extraída dos veces con EtOAc (100 mL), las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 mL), secadas con Na₂SO₄ y concentradas para producir 0,425 g de un sólido amarillo. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) d 7,52 (s, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 30 3,86 (s, 3 H), 3,12-3,06 (m, 4 H), 2,95 (m, 2 H), 2,75 (m, 1 H), 2,43 (bs, 1 H), 1,33 (d, J= 8 Hz, 3 H). MS calculado para C₁₂H₁₆INO+H: 318, observado: 318.

Ejemplo de referencia 4: (R,S) 8-bromo-7-hidroxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

35 [0094]

Br

40

N-trifluoroacetil-8-bromo-7-hidroxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0095] Una disolución de N-trifluoroacetil-8-bromo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (1,50 g, 4,10 mmol) en diclorometano (80 mL) fue tratada gota a gota con BBr₃ (9,4 mL de una disolución 1,0 M en CH₂Cl₂, 45 9,4 mmol), y la mezcla agitada durante la noche mientras se calentaba a 20°C. El BBr₃ excesivo fue enfriado con la adición de agua gota a gota, la mezcla diluida con éter (200 mL), lavada con Na₂CO₃ (100 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 mL), secada con Na₂SO₄ y concentrada. La cromatografía flash (15% EtOAc en hexano, sílice) dio como resultado 1,25 g de una espuma sólida blanca. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃, mezcla de rotámeros) d 7,25 (s, 1 H), 6,79 (m, 1 H), 3,79 (m, 1 H), 3,7-3,3 (m, 2 H), 3,2-2,8 (m, 4 H), 1,32 (m, 3 H).

8-bromo-7-hidroxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0096] Una disolución de N-trifluoroacetil-8-bromo-7-hidroxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (0,655 g, 1,89 mmol) en metanol (20 mL) fue tratada con NaOH acuoso al 15% (20 mL), y agitada durante la noche a 20°C. La mezcla producida fue diluida en agua (100 mL), extraída dos veces con EtOAc (100 mL), las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 mL), secadas con Na₂SO₄ y concentradas para producir 0,460 g de un aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) d 7,11 (s, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 2,90 (m, 1 H), 2,73 (m, 5 H), 2,55 (m, 1 H), 1,19 (d, J=7 Hz, 3 H). MS calculado para C₁₁H₁₄BrNO+H: 256, observado: 256.

Ejemplo de referencia 5: (R,S) 7-aliloxi-8-bromo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0097]

5

10

N-trifluoroacetil-7-aliloxi-8-bromo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0098] Una disolución de N-trifluoroacetil-8-bromo-7-hidroxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (0,150 g, 0,426 mmol) en diclorometano (5 mL) fue tratada con bromuro de alilo (0,155 g, 1,28 mmol) y DBU (0,195 g, 1,28 mmol) y después agitada 2 horas a 20°C. La mezcla producida fue diluida con EtOAc (50 mL), lavada con HCl acuoso al 5% (20 mL), solución acuosa saturada de cloruro sódico (20 mL), secada con Na₂SO₄ y concentrada. La cromatografía flash (15% EtOAc en hexano, sílice) dio como resultado 0,149 g de un aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃, mezcla de rotámeros) d 7,34 (s, 1 H), 6,65 (m, 1 H), 6,04 (m, 1 H), 5,47 (d, J= 17 Hz, 1 H), 5,30 (d, J= 9 Hz, 1 H), 4,59 (s, 2 H), 3,80 (m, 1 H), 3,6-3,3 (m, 3 H), 3,2-2,8 (m, 4 H), 1,31 (m, 3 H). MS calculado para C₁₆H₁₇BrF₃NO₂+H: 392, observado: 392.

20 7-aliloxi-8-bromo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0099] Una disolución de N-trifluoroacetil-7-aliloxi-8-bromo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (1,18 g, 3,00 mmol) en metanol (35 mL) fue tratada con NaOH acuoso al 15% (35 mL), y agitada durante la noche a 20°C. La mezcla producida fue diluida en agua (200 mL), extraída dos veces con EtOAc (200 mL), las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 mL), secadas con Na₂SO₄ y concentradas para producir 0,880 g de un aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) d 7,29 (s, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 6,04 (m, 1 H), 5,47 (d, J= 17 Hz, 1 H), 5,29 (d, J= 11 Hz, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 3,01 (m, 3 H), 2,89 (m, 3 H), 2,75 (m, 1 H), 1,31 (d, J= 7 Hz, 3 H). MS calculado para C₁₄H₁₈BrNO+H: 296, observado: 296.

30 Ejemplo de referencia 6: (R,S) 7-benciloxi-8-bromo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina

[0100]

35

40

N-trifluoroacetil-7-benciloxi-8-bromo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0101] Una disolución de N-trifluoroacetil-8-bromo-7-hidroxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (0,075 g, 0,213 mmol) en diclorometano (5 mL) fue tratada con bromuro de bencilo (0,072 g, 0,64 mmol), DBU (0,100 g, 0,64 mmol) y agitada 2 horas a 20°C. La mezcla producida fue diluida con EtOAc (50 mL), lavada con HCl acuoso al 5% (20 mL), solución acuosa saturada de cloruro sódico (20 mL), secada con Na₂SO₄ y concentrada. La cromatografía flash (15% EtOAc en hexano, sílice) dio como resultado 0,081 g de un aceite transparente. MS calculado para C₂₀H₁₉BrF₃NO₂+H: 442, observado: 442.

50 7-benciloxi-8-bromo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0102] Una disolución de N-trifluoroacetil-7-benciloxi-8-bromo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (0,81 g, 1,83 mmol) en metanol (20 mL) fue tratada con NaOH acuoso al 15% (20 mL), y agitada durante la noche a 20°C. La mezcla producida fue diluida en agua (200 mL), extraída dos veces con EtOAc (200 mL), las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 mL), secadas con Na₂SO₄ y concentradas para producir 0,412 g de un aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) d 7,38 (d, J= 8 Hz, 2 H), 7,30 (dd, J= 7, 8 Hz, 2 H), 7,23 (m, 2 H), 6,61 (s, 1 H), 5,03 (s, 2 H), 2,94 (m, 3 H), 2,81 (m, 3 H), 2,62 (m, 1 H), 2,30 (bs, 1 H), 1,24 (d, J= 7 Hz, 3 H). MS calculado para C₁₈H₂₀BrNO+H: 346, observado: 346.

60 Ejemplo de referencia 7: (R,S) 8-bromo-7-etoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0103]

16

N-trifluoroacetil-8-bromo-7-etoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0104] Una disolución de N-trifluoroacetil-8-bromo-7-hidroxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (0,015 g, 5 0,043 mmol) en diclorometano (1 mL) fue tratada con yoduro de etilo (0,016 g, 0,102 mmol), DBU (0,016 g, 0,102 mmol) y agitada 2 horas a 20°C. La mezcla producida fue diluida con EtOAc (10 mL), lavada con HCl acuoso al 5% (5 mL), solución acuosa saturada de cloruro sódico (5 mL), secada con Na₂SO₄ y concentrada. La cromatografía flash (15% EtOAc en hexano, sílice) dio como resultado 0,010 g de un aceite transparente.

10 8-bromo-7-etoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 H-3-benzazepina

[0105] Una disolución de N-trifluoroacetil-8-bromo-7-etoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (0,010 g, 0,026 mmol) en metanol (1 mL) fue tratada con NaOH acuoso al 15% (1 mL), y agitada durante la noche a 20°C. La mezcla producida fue diluida en agua (3 mL), extraída dos veces con EtOAc (5 mL), las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución acuosa saturada de cloruro sódico (3 mL), secadas con Na₂SO₄ y concentradas para producir 0,007 g de un aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) d 7,29 (s, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 4,07 (q, J= 6 Hz, 2 H), 3,03 (m, 3 H), 2,91 (m, 3 H), 2,73 (m, 1 H), 2,26 (bs, 1 H), 1,46 (t, J= 6 Hz, 3 H), 1,32 (d, J= 7 Hz, 3 H). MS calculado para C₁₅H₁₇BrF₃NO₂+H: 380, observado: 380.

20 Ejemplo de referencia 8: (R,S) 8-bromo-7-isopropoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0106]

25

30

N-trifluoroacetil-8-bromo-7-isopropoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0107] Una disolución de N-trifluoroacetil-8-bromo-7-hidroxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (0,035 g, 0,099 mmol) en diclorometano (1 mL) fue tratada con bromuro de isopropilo (0,037 g, 0,297 mmol), DBU (0,048 g, 0,205 mmol) y agitada 2 horas a 20 C. La mezcla producida fue diluida con EtOAc (10 mL), lavada con HCl acuoso al 5% (5 mL), solución acuosa saturada de cloruro sódico (5 mL), secada con Na₂SO₄ y concentrada. La cromatografía flash (15% EtOAc en hexano, sílice) dio como resultado 0,014 g de un aceite transparente. MS calculado para C₁₆H₁₉BrF₃NO₂+H: 394, observado: 394.

40 8-bromo-7-isopropoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0108] Una disolución de N-trifluoroacetil-8-bromo-7-isopropoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (0,014 g, 0,035 mmol) en metanol (1 mL) fue tratada con NaOH acuoso al 15% (1 mL), y agitada durante la noche a 20°C. La mezcla producida fue diluida en agua (3 mL), extraída dos veces con EtOAc (5 mL), las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución acuosa saturada de cloruro sódico (3 mL), secadas con Na₂SO₄ y concentradas para producir 0,008 g de un aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) d 7,24 (s, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 4,48 (m, 1 H), 2,98 (m, 3 H), 2,87 (m, 3 H), 1,36 (m, 6 H), 1,30 (d, J= 7 Hz, 3 H). MS calculado para C₁₄H₂₀BrNO+H: 298, observado: 298.

50 Ejemplo de referencia 9: (R,S) N-metil-8-bromo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina

[0109]

55

[0110] Una disolución de 8-bromo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (6 mg, ,022 mmol) en metanol (1 mL) fue tratada con paraformaldehído en exceso, 1,0 M HCl en éter (0,004 mL, 0,004 mmol), NaBH₃CN (1,0 mg, 0,013 mmol), y agitada durante la noche a 20°C. La mezcla producida fue diluida con NaOH acuoso al 5% (5 mL), extraída 3 veces con CH₂Cl₂ (5 mL cada una), las fases orgánicas combinadas fueron secadas con Na₂SO₄ y concentradas. La cromatografía flash (MeOH al 10% en CH₂Cl₂, sílice) resultó en 5 mg de un aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) d 7,31 (s, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,26 (bm, 2 H), 3,01 (bs, 1 H), 2,85 (m, 2 H), 65 2,45 (s, 3 H), 2,45-2,25 (m, 2 H), 1,36 (d, J= 7 Hz, 3 H). MS calculado para C₁₃H₁₈BrNO+H: 284, observado: 284.

Ejemplo de referencia 10: (R,S) N-propil-8-bromo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0111]

5

10 [0112] Una disolución de 8-bromo-7-metoxi-1-metil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina (6 mg, ,022 mmol) en metanol (1 mL) fue tratada con propionaldehído (5,0 mg, 0,067 mmol), HCl 1,0 M en éter (0,004 mL, 0,004 mmol), NaBH₃CN (1,0 mg, 0,013 mmol), y agitada durante la noche a 20°C. La mezcla producida fue diluida con NaOH acuoso al 5% (5 mL), extraída 3 veces con CH₂Cl₂ (5 mL cada una), las fases orgánicas combinadas fueron secadas con Na₂SO₄ y concentradas. La cromatografía flash (MeOH al 10% en CH₂Cl₂, sílice) resultó en 4 mg de un aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) d 7,33 (s, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,25 (m, 2 H), 3,11 (m, 2 H), 2,97 (m, 1 H), 2,78 (bm, 2 H), 2,63 (bm, 2 H), 1,67 (m, 2 H), 1,38 (d, J= 7 Hz, 3 H), 0,96 (t, J= 7 Hz, 3 H). MS calculado para C₁₅H₂₂BrNO+H: 312, observado: 312.

Ejemplo de referencia 11: (R,S) 7-hidroxi-8-yodo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina

[0113]

[0113]

25

20

N-trifluoroacetil-7-hidroxi-8-yodo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

30 [0114] Una disolución de N-trifluoroacetil-8-yodo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (80 mg, 0,19 mmol) en diclorometano (3 mL) fue tratada con BBr₃ (0,40 mL de una disolución en CH₂Cl₂ 1,0 M, 0,40 mmol) y agitada durante la noche a 20°C. El exceso de BBr₃ fue enfriado con agua y la mezcla producida fue diluida con éter (20 mL), lavada con Na₂CO₃ (10 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 mL), secada con Na₂SO₄ y concentrada. La cromatografía flash (EtOAc en hexano al 15%, sílice) dio como resultado 74 mg de un sólido 35 blanco. MS calculado para C₁₃H₁₃F₃INO₂+H: 400, observado: 400.

7-hidroxi-8-yodo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0115] Una disolución de N-trifluoroacetil-7-hidroxi-8-yodo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (25 mg, 40 0,063 mmol) en metanol (2 mL) fue tratada con NaOH acuoso al 15% (2 mL), y agitada durante la noche a 20°C. La mezcla producida fue diluida en agua (5 mL), extraída dos veces con EtOAc (5 mL), las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución acuosa saturada de cloruro sódico (5 mL), secadas con Na₂SO₄ y concentradas para producir 13 mg de un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) d 7,46 (s, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 3,16 (m, 3 H), 2,94 (m, 3 H), 2,81 (m, 1 H), 1,35 (d, J=7 Hz, 3 H). MS calculado para C₁₁H₁₄INO+H: 304, observado: 304.

Ejemplo de referencia 12: (R,S) 7-aliloxi-8-yodo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0116]

50

N-trifluoroacetil-7-aliloxi-8-yodo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0117] Una disolución de N-trifluoroacetil-7-hidroxi-8-yodo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (30 mg, 0,075 mmol) en diclorometano (2 mL) fue tratada con bromuro de alilo (18 mg, 0,15 mmol), DBU (23 mg, 0,15 mmol) y agitada 2 horas a 20°C. La mezcla producida fue diluida con EtOAc (10 mL), lavada con HCl acuoso al 5% (5 mL), solución acuosa saturada de cloruro sódico (5 mL), secada con Na₂SO₄ y concentrada. La cromatografía flash (15%

60 EtOAc en hexano, sílice) dio como resultado 23 mg de un aceite transparente. MS calculado para C₁₆H₁₇F₃INO₂+H: 440, observado: 440.

7-aliloxi-8-yodo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

65 [0118] Una disolución de N-trifluoroacetil-7-aliloxi-8-yodo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (23 mg, 0,058 mmol) en metanol (2 mL) fue tratada con NaOH acuoso al 15% (2 mL), y agitada durante la noche a 20°C. La

mezcla producida fue diluida en agua (5 mL), extraída dos veces con EtOAc (5 mL), las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución acuosa saturada de cloruro sódico (5 mL), secadas con Na₂SO₄ y concentradas para producir 18 mg de un sólido blanco. MS calculado para C₁₄H₁₈INO+H: 344, observado: 344.

5 Ejemplo de referencia 13: (R,S) 3,5-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-1-oxa-7-aza-cicloheptaindeno

[0119]

10

15 N-trifluoroacetil-3,5-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1-oxa-7-aza-cicloheptaindeno

[0120] Una disolución de N-trifluoroacetil-7-aliloxi-8-yodo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (158 mg, 0,360 mmol) en dimetilformamida (4 mL) fue tratada con KOAc (106 mg, 1,08 mmol), *n*-Bu₄NBr (116 mg, 0,360 mmol), PPh₃ (13 mg, 0,036 mmol), Pd(OAc)₂ (4 mg, 0,018 mmol) y agitada durante la noche a 100°C. La mezcla producida fue filtrada, se le agregó agua (10 mL) y después extraída dos veces con EtOAc (10 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 mL), secadas con Na₂SO₄ y concentradas. La cromatografía flash (EtOAc en hexano al 5%, sílice) dio como resultado 15 mg de un aceite transparente. MS calculado para C₁₆H₁₆F₃NO₂+H: 312, observado: 312.

25 3,5-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1-oxa-7-aza-cicloheptaindeno

[0121] Una disolución de N-trifluoroacetil-3,5-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-1-oxa-7-aza-cicloheptaindeno (15 mg, 0,048 mmol) en metanol (2 mL) fue tratada con NaOH acuoso al 15% (2 mL), y agitada durante la noche a 20°C. La mezcla producida fue diluida en agua (5 mL), extraída dos veces con EtOAc (5 mL), las fases orgánicas combinadas 30 fueron lavadas con solución acuosa saturada de cloruro sódico (5 mL), secadas con Na₂SO₄ y concentradas para producir 10 mg de un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) d 7,25 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,09 (s, 1 H), 3,12 (m, 1 H), 2,97 (m, 4 H), 2,85 (m, 1 H), 2,64 (bm, 1 H), 2,15 (s, 3 H), 1,34 (d, J= 8 Hz, 3 H). MS calculado para C₁₄H₁₇NO+H: 216, observado: 216.

35 Ejemplo de referencia 14: (R,S) 7-aliloxi-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina

[0122]

40

N-trifluoroacetil-8-cloro-7-hidroxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

45 [0123] Una disolución de N-trifluoroacetil-8-cloro-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (48 mg, 0,15 mmol) en diclorometano (2 mL) fue tratada con BBr₃ (0,30 mL de una disolución 1,0 M en CH₂Cl₂, 0,30 mmol) y agitada durante la noche a 20°C. El exceso de BBr₃ fue enfriado con agua y la mezcla resultante diluida con éter (20 mL), lavada con Na₂CO₃ (10 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 mL), secada con Na₂SO₄ y concentrada. La cromatografía flash (EtOAc en hexano al 15%, sílice) dio como resultado 24 mg de un sólido 50 blanco. MS calculado para C₁₃H₁₃ClF₃NO₂+H: 308, observado: 308.

N-trifluoroacetil-7-aliloxi-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0124] Una disolución de N-trifluoroacetil-8-cloro-7-hidroxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (24 mg, 55 0,078 mmol) en diclorometano (2 mL) fue tratada con bromuro de alilo (18 mg, 0,15 mmol), DBU (23 mg, 0,15 mmol) y agitada 2 horas a 20°C. La mezcla producida fue diluida con EtOAc (10 mL), lavada con HCl acuoso al 5% (5 mL), solución acuosa saturada de cloruro sódico (5 mL), secada con Na₂SO₄ y concentrada. La cromatografía flash (EtOAc en hexano al 15%, sílice) dio como resultado 23 mg de un sólido blanco. MS calculado para C₁₆H₁₇ClF₃NO₂+H: 348, observado: 348.

7-aliloxi-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0125] Una disolución de N-trifluoroacetil-7-aliloxi-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (23 mg, 0,066 mmol) en metanol (2 mL) fue tratada con NaOH acuoso al 15% (2 mL), y agitada durante la noche a 20°C. La mezcla producida fue diluida en agua (5 mL), extraída dos veces con EtOAc (5 mL), las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución acuosa saturada de cloruro sódico (5 mL), secadas con Na₂SO₄ y concentradas para

producir 19 mg de un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) d 7,12 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,03 (m, 1H), 5,43 (d, J= 17 Hz, 1H), 5,24 (d, J= 10 Hz, 1 H), 4,57 (d, J=5 Hz, 2 H), 3,1-2,9 (m, 5 H), 2,81 (m, 1 H), 2,63 (m, 1 H), 1,30 (d, J=7 Hz, 3 H).

5 Ejemplo de referencia 15: (R,S) 7-metoxi-1-metil-8-(2-tienil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0126]

10 NH

N-trifluoroacetil-7-metoxi-1-metil-8-(2-tienil)-2,3,4,5-tetrahidro-1 H-3-benzazepina

20 [0127] Una disolución de N-trifluorometilacetil-8-bromo-7-metoxi-1-metil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina (51 mg, 0,14 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) fue tratada con ácido tiofeno-2-bórico (36 mg, 0,28 mmol), K₂CO₃ (58 mg, 0,42 mmol), agua (0,1 mL), Pd(PPh₃)₄ (16 mg, 0,014 mmol) y agitada durante la noche a 100°C. La mezcla producida fue diluida con EtOAc, filtrada, absorbida en sílice y purificada por cromatografía flash (EtOAc en hexano al 10%, sílice) dando como resultado 28 mg de un sólido amarillo. MS calculado para C₁8H₁8F₃NO₂S+H: 370, observado: 370.

7-metoxi-1-metil-8-(2-tienil)-2,3,4,5-tetrahidro-1 H-3-benzazepina

[0128] Una disolución de N-trifluoroacetil-7-metoxi-1-metil-8-(2-tienil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (28 mg, 0,076 mmol) en metanol (2 mL) fue tratada con NaOH acuoso al 15% (2 mL), y agitada 0,5 horas a 50°C. La mezcla producida fue diluida en agua (5 mL), extraída dos veces con EtOAc (5 mL), las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución acuosa saturada de cloruro sódico (5 mL), secadas con Na₂SO₄ y concentradas para producir 18 mg de un aceite amarillo. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) d 7,45 (d, J= 4 Hz, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,27 (d, J= 6 Hz, 1 H), 7,07 (dd, J= 4, 6 Hz, 1 H), 6,71 (s, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 3,1-2,9 (m, 6 H), 2,80 (m, 1 H), 2,22 (bs, 1 H), 1,38 (d, J= 7 Hz, 3 H). MS calculado para C₁₆H₁₉NOS+H: 274, observado: 274.

Ejemplo de referencia 16: (R,S) 8-ciano-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0129] 40

45

NC NI

N-trifluoroacetil-8-ciano-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0130] Una disolución de N-trifluoroacetil-8-bromo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (18 mg, 50 0,05 mmol) en dimetilformamida (1 mL) fue tratada con CuCN (20 mg, 0,24 mmol) y la mezcla fue expuesta a microondas a 200°C durante 0,5 horas. La mezcla producida fue diluida en agua (5 mL), extraída dos veces con EtOAc (5 mL), las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución acuosa saturada de cloruro sódico (5 mL), secadas con Na₂SO₄ y concentradas. La cromatografía flash (EtOAc en hexano al 35%, sílice) dio como resultado 10 mg de un aceite transparente. MS calculado para C₁₅H₁₅F₃N₂O₂+H: 313, observado: 313.

8-ciano-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 H-3-benzazepina

[0131] Una disolución de N-trifluoroacetil-8-ciano-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (10 mg, 0,032 mmol) en metanol (2 mL) fue tratada con NaOH acuoso al 15% (2 mL), y agitada 1 hora a 50°C. La mezcla producida fue diluida en agua (5 mL), extraída dos veces con EtOAc (5 mL), las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución acuosa saturada de cloruro sódico (5 mL), secadas con Na₂SO₄ y concentradas para producir 6,0 mg de un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) d 7,33 (s, 1 H), 6,93 (s, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 3,18-2,97 (m, 5 H), 2,80 (m, 1 H), 2,60 (m, 1 H), 1,33 (d, J= 8 Hz, 3 H). MS calculado para C₁₃H₁₆N₂O+H: 217, observado: 217.

65 Ejemplo de referencia 17: (R,S) 8-bromo-1-ciclopropil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0132]

5

N-trifluoroacetil-1-ciclopropil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0133] Una disolución de zinc dietílico (1 mL, 1 M en hexanos) en diclorometano (1 mL) a 0°C fue tratada con ácido trifluoroacético en diclorometano (0,5 mL) y la mezcla agitada durante 15 min. Se añadió entonces diyodometano (0,280 g, 1,0 mmol) en diclorometano (0,5 mL) y se agitó durante 15 minutos. N-trifluoroacetil-7-metoxi-1-metileno-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (0,075 g, 0,26 mmol) en diclorometano (1 mL) fue añadido y la mezcla agitada durante 30 minutos a 0°C y después durante 2 horas a 20°C. La mezcla producida fue enfriada con NH₄Cl acuoso saturado (5 mL), extraída dos veces con CH₂Cl₂ (20 mL), lavada con NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL), lavada con H₂O (10 mL), y concentrada. La cromatografía flash (EtOAc al 7% en hexanos, sílice) dio como resultado 0,050 g de un sólido blanco. MS calculado para C₁₅H₁₆F₃NO₂+H: 300, observado: 300.

20 N-trifluoroacetil-8-bromo-1-ciclopropil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0134] Una disolución de N-trifluoroacetil-1-ciclopropil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (0,025 g, 0,08 mmol) en acetonitrilo (1 mL) fue tratada con N-bromosuccinimida (0,032 g, 0,18 mmol) y agitada durante 2 hrs. a 50°C. La mezcla producida fue concentrada y luego purificada por cromatografía flash (10% EtOAc en hexanos, sílice) dando como resultado 0,014 g de un sólido blanco. MS calculado para C₁₅H₁₅BrF₃NO₂+H: 378, observado: 378.

8-bromo-1-ciclopropil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

30 [0135] Una disolución de N-trifluoroacetil-8-bromo-1-ciclopropil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (0,014 g, 0,037 mmol) en metanol (1 mL) fue tratada con NaOH acuoso al 15% (1 mL), y agitada durante 2 horas a 50°C. La mezcla producida fue diluida en solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 mL), extraída dos veces con EtOAc (10 mL), secada con MgSO₄, y concentrada para producir 0,008 g de un aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) d 7,26 (s, 1 H), 6,78 (s, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,02 (m, 2 H), 2,92 (m, 2 H), 2,67 (s, 2 H), 0,91 (m, 2 H), 0,85 (m, 2 H). MS calculado para C₁₃H₁₆BrNO+H: 282, observado: 282.

Ejemplo de referencia 18: (R,S) 8-bromo-1-hidroximetil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0136] 40

Br NH

45

N-trifluoroacetil-1-hidroximetil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0137] Una disolución de N-trifluoroacetil-7-metoxi-1-metileno-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (0,100 g, 0,35 mmol) en tetrahidrofuran (1 mL) fue tratada con complejo BH₃-THF (0,36 mL, 1 M en THF), y agitada durante 30 min. a 20°C. Agua (0,5 mL), NaHCO₃ acuoso saturado (0,5 mL), y 30% H₂O₂ (0,2 mL) fueron añadidos en secuencia y la reacción agitada durante 30 min. a 20°C. La mezcla producida fue diluida en EtOAc (10 mL), lavada con solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 mL), y concentrada. La cromatografía flash (EtOAc en hexano al 33%, sílice) dio como resultado 0,035 g de un aceite transparente. MS calculado para C₁₄H₁₆F₃NO₃+H: 304, observado: 304.

55 N-trifluoroacetil-8-bromo-1-hidroximetil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1 H-3-benzazepina

[0138] Una disolución de N-trifluorometilacetil-1-hidroximetil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (0,035 g, 0,12 mmol) en acetonitrilo (1 mL) fue tratada con N-bromosuccinimida (0,025 g, 0,14 mmol), y agitada durante 30 min. a 20°C. La mezcla producida fue concentrada y luego purificada por cromatografía flash (EtOAc en hexano al 33%, sílice) dando como resultado 0,019 g de aceite transparente. MS calculado para C₁₄H₁₅BrF₃NO₃+H: 382, observado: 382.

8-bromo-1-hidroximetil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

65 [0139] Una disolución de N-trifluoroacetil-8-bromo-1-hidroximetil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (0,009 g, 0,024 mmol) en metanol (1 mL) fue tratada con NaOH acuoso al 15% (1 mL), y agitada durante 1 hora a

 50° C. La mezcla producida fue diluida en solución acuosa saturada de cloruro sódico (5 mL), extraída dos veces con EtOAc (5 mL), secada con MgSO₄, y concentrada para producir 0,006 g de aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) d 7,28 (s, 1 H), 6,79 (s, 1 H), 3,84 (m, 2 H), 3,0-2,8 (m, 7 H). MS calculado para $C_{12}H_{16}BrNO_2+H$: 286, observado: 286.

Ejemplo de referencia 19: (R,S) 8-bromo-1-etil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0140]

10

15

N-crotil, N-trifluoroacetil-2-yodo-5-metoxifenetilamina

[0141] Una disolución de N-trifluoroacetil-2-yodo-5-metoxifenetilamina (6,68 g, 17,9 mmol) en tolueno (100 mL) fue tratada con K₂CO₃ (3,22 g, 23,3 mmol), KOH (3,01 g, 53,7 mmol), n-Bu₄NBr (0,580 g, 1,80 mmol) y bromuro de crotilo (3,15 g, 23,3 mmol). La mezcla fue agitada a 75°C durante 16 horas, enfriada a 20°C, diluida con Et₂O (500 mL), lavada con HCl acuoso al 10% (500 mL) y concentrada. La cromatografía flash (10% EtOAc en hexano, sílice) dio como resultado 5,22 g de un aceite transparente. MS calculado para C₁₅H₁₇F₃INO₂+H: 428, observado: 428.

N-trifluoroacetil-1-etileno-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1 H-3-benzazepina

25

[0142] Una disolución de N-crotilo, N-trifluoroacetil-2-yodo-5-metoxifenetilamina (5,20 g, 12,2 mmol) en dimetilformamida (80 mL) fue tratada con KOAc (3,59 g, 36,6 mmol), n-Bu₄NBr (3,93 g, 12,2 mmol), PPh₃ (0,320g, 1,22 mmol), Pd(OAc)₂ (0,137 g, 0,61 mmol) y agitada durante la noche a 90°C. La mezcla producida fue enfriada a 20°C, diluida con agua (200 mL), extraída dos veces con éter (500 mL), las fases orgánicas combinadas lavadas dos veces con solución acuosa saturada de cloruro sódico (200 mL), y concentradas. La cromatografía flash (10% EtOAc en hexano y sílice) dio como resultado 2,29 g de un aceite transparente, el cual consiste de una mezcla de isómeros de olefinas. MS calculado para C₁₅H₁₆F₃NO₂+H: 300, observado: 300.

N-trifluoroacetil-1-etil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1 H-3-benzazepina

35

[0143] Una disolución de N-trifluoroacetil-1-etileno-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (2,29 g, 7,65 mmol) en metanol (100 mL) fue tratada con Pd/C al 10% (4,0 g, 0,77 mmol) y agitada durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla producida fue filtrada a través de una almohadilla de celita y sílice, y el disolvente fue extraído para producir 2,14 g de un aceite transparente. MS calculado para $C_{15}H_{18}F_3NO_2+H$: 302,

40 observado: 302.

N-trifluoroacetil-8-bromo-1-etil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0144] Una disolución de N-trifluorolacetil-1-etil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (0,710 g, 2,36 mmol) 45 en acetonitrilo (20 mL) fue tratada con N-bromosuccinimida (0,504 g, 2,83 mmol), y agitada durante la noche a 20°C. La mezcla producida fue concentrada, diluida con EtOAc (100 mL), lavada con agua (50 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 mL), secada con Na₂SO₄ y concentrada. La cromatografía flash (EtOAc al 10% en hexanos, sílice) dio como resultado 0,561 g de un aceite transparente. MS calculado para C₁₅H₁₇BrF₃NO₂+H: 380, observado: 380.

50

8-bromo-1-etil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1 H-3-benzazepina

[0145] Una disolución de N-trifluoroacetil-8-bromo-1-etil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (0,561 g, 1,48 mmol) en metanol (30 mL) fue tratada con NaOH acuoso al 15% (30 mL), y agitada durante la noche a 20°C.
55 La mezcla producida fue diluida en solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 mL), extraída dos veces con EtOAc (200 mL), secada con MgSO₄, y concentrada para producir 0,412 g de aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) d 7,24 (s, 1 H), 6,76 (s, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,02 (m, 3 H), 2,91 (s, 1 H), 2,85-2,76 (m, 3 H), 2,63 (m, 1 H), 1,78 (m, 1 H), 1,72 (m, 1 H), 0,94 (dd, J= 8, 8 Hz, 3 H). MS calculado para C₁₃H₁₈BrNO+H: 284, observado: 284.

60 Ejemplo de referencia 20: (R,S) 8-cloro-1-etil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0146]

5

10 N-trifluoroacetil-8-cloro-1-etil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0147] Una disolución de N-trifluorolacetil-1-etil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (0,600 g, 1,99 mmol) en acetonitrilo (20 mL) fue tratada con N-clorosuccinimida (0,057 g, 0,32 mmol), y agitada durante la noche a 60°C. La mezcla producida fue concentrada, diluida con EtOAc (100 mL), lavada con agua (50 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 mL), secada con Na₂SO₄ y concentrada. La cromatografía flash (EtOAc al 10% en hexanos, sílice) dio como resultado 0,421 g de un aceite transparente. MS calculado para C₁₅H₁₇ClF₃NO₂+H: 336, observado: 336.

8-cloro-1-etil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0148] Una disolución de N-trifluoroacetil-8-cloro-1-etil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (0,421 g, 1,25 mmol) en metanol (30 mL) fue tratada con 15% de NaOH acuoso (30 mL), y agitada durante la noche a 20°C. La mezcla producida fue diluida en solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 mL), extraída dos veces con EtOAc (200 mL), secada con MgSO₄, y concentrada para producir 0,241 g de un aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, 25 CD₃OD) d 7,05 (s, 1 H), 6,79 (s, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,03 (m, 3 H), 2,91 (s, 1 H), 2,86-2,76 (m, 3 H), 2,64 (m, 1 H), 1,81 (m, 1 H), 1,72 (m, 1 H), 0,93 (dd, J= 8, 8 Hz, 3 H). MS calculado para C₁₃H₁₈cINO+H: 240, observado: 240.

Ejemplo de referencia 21: (R,S) 8-bromo-1-isopropil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina

30 [0149]

35

N-(3-metilbut-2-enilo), N-trifluoroacetil-2-yodo-5-metoxifenetilamina

[0150] Una disolución de N-trifluoroacetil-2-yodo-5-metoxifenetilamina (0,700 g, 1,88 mmol) en tolueno (25 mL) fue 40 tratada con K₂CO₃ (0,340 g, 2,4 mmol), KOH (0,210 g, 3,76 mmol), n-Bu₄NBr (0,060 g, 0,19 mmol) y 4-bromo-2-metil-2-buteno (0,364 g, 2,44 mmol). La mezcla fue agitada a 80°C durante 3 horas, enfriada a 20°C, diluida con éter (100 mL), lavada con HCl al 10% (50 mL) y concentrada. La cromatografía flash (10% EtOAc en hexano, sílice) dio como resultado 0,272 g de un aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃, mezcla de rotámeros) d 7,65 (m, 1 H), 6,75 (m, 1 H), 6,54 (m, 1 H), 5,20 (m, 4 H), 5,0 (m, 6 H), 4,10 (m, 1 H), 3,82 (m, 1 H), 3,76 (d, 2H), 3,50 (m, 2 H), 45 3,02 (m, 2H), 1,75 (m, 3H), 1,66(m, 3H).

N-trifluoroacetil-1-isopropileno-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0151] Una disolución de N-(3-metilbut-2-enilo), N-trifluoroacetil-2-yodo-5-metoxifenetilamina (,0272 g, 0,62 mmol) 50 en dimetilformamida (12 mL) fue tratada con KOAc (0,183 g, 1,86 mmol), n-Bu₄NBr (0,200 g, ,062 mmol), PPh₃ (0,016g, 0,062 mmol), Pd(OAc)₂ (0,183 g, 1,86 mmol) y agitada durante la noche a 90°C. La mezcla producida fue enfriada a 20°C, diluida con agua (50 mL), extraída dos veces con éter (50 mL), las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 mL), y concentradas. La cromatografía flash (EtOAc al 10% en hexano, sílice) dio como resultado 0,096 g de un aceite transparente. MS calculado para 55 C₁₆H₁₈F₃NO₂+H: 314, observado: 314.

N-trifluoroacetil-1-isopropil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0152] Una disolución de N-trifluoroacetil-1-isopropileno-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (0,096 g, 60 0,31 mmol) en etanol (2 mL) fue tratada con Pd/C al 10% (0,033 g, 0,031 mmol) y agitada durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla producida fue filtrada a través de una almohadilla de celita y sílice y el disolvente fue extraído para producir 0,091 g de un aceite transparente. MS calculado para C₁₆H₂₀F₃NO₂+H: 316, observado: 316.

65 N-trifluoroacetil-8-bromo-1-isopropil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0153] Una disolución de N-trifluoroacetil-1-isopropil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (0,091 g, 0,29 mmol) en acetonitrilo (3 mL) fue tratada con N-bromosuccinimida (0,057 g, 0,32 mmol) y agitada durante la noche a 20°C. Después de remover el disolvente, la cromatografía flash (EtOAc al 10% en hexanos, sílice) dio como resultado 0,056 g de un aceite transparente. MS calculado para $C_{16}H_{19}BrF_3NO_2+H$: 394, observado: 394.

8-bromo-1-isopropil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0154] Una disolución de N-trifluoroacetil-8-bromo-1-isopropil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (0,013 g, 0,03 mmol) metanol (0,5 mL) fue tratada con NaOH acuoso al 15% (0,5 mL), y agitada durante la noche a 20°C. 10 La mezcla producida fue diluida en solución acuosa saturada de cloruro sódico (5 mL), extraída dos veces con EtOAc (5 mL), secada con MgSO₄, y concentrada para producir 0,10 g de un aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) d 7,08 (s, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,2-3,10 (m, 3 H), 2,7-2,5 (m, 3 H), 2,3-2,1 (m, 2 H), 0,96 (d, 3 H), 0,63 (d, 3 H). MS calculado para C₁₄H₂₀BrNO+H: 298, observado: 298.

15 Ejemplo de referencia 22: (R,S) 8-bromo-7-hidroxi-1-isopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0155] Br N

20

25

50

N-trifluoroacetil-8-bromo-7-hidroxi-1-isopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1 H-3-benzazepina

[0156] Una disolución de N-trifluoroacetil-8-bromo-1-isopropil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (0,041 g, 0,10 mmol) en diclorometano (1 mL) fue tratada con BBr₃ (0,32 ml, disolución 1,0 M en CH₂Cl₂) y agitada durante la noche a 20°C. El exceso de BBr₃ es enfriado con agua y la mezcla resultante diluida con éter (50 mL), lavada dos veces con Na₂CO₃ acuoso saturado (20 mL) y concentrada. La cromatografía flash (EtOAc al 20% en hexanos, 30 sílice) dio como resultado 0,037 g de un aceite transparente. MS calculado para C₁₅H₁₇BrF₃NO₂+H: 380, observado: 380.

8-bromo-7-hidroxi-1-isopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

35 [0157] Una disolución de N-trifluoroacetil-8-bromo-7-hidroxi-1-isopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (0,018 g, 0,047 mmol) en metanol (1 mL) fue tratada con NaOH acuoso al 15% (1 mL), y agitada durante 3 horas a 50°C. La mezcla producida fue llevada a pH 7-8 con HCl acuoso al 10%, extraída tres veces con EtOAc (50 mL), secada con MgSO₄, y concentrada para producir 0,013 g de un sólido blanco. 1H RMN (400MHz, CD₃OD) d 7,10 (s, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 3,30 (m, 1H), 3,2-3,0 (m, 2 H), 2,78 (m, 1H), 2,7-2,5 (m, 2H), 2,3-2,1 (m, 2 H), 1,05 (d, 3 H), 0,73 (d, 3 H). MS calculado para C₁₃H₁₈BrNO+H: 284, observado: 284.

Ejemplo de referencia 23: (R,S) 7-aliloxi-8-bromo-1-isopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

45 [0158]
Br

N-trifluoroacetil-7-aliloxi-8-bromo-1-isopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0159] Una disolución de N-trifluoroacetil-8-bromo-7-hidroxi-1-isopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (0,017 g, 0,045 mmol) en diclorometano (1 mL) fue tratada con N"'-tert-butil-N, N, N', N', N", N"-triamida hexametilfosfórica (0,016 g, 0,068 mmol), bromuro de alilo (0,011 g, 0,09 mmol) y agitada durante 3 horas a 20°C. La mezcla producida fue diluida en HCl acuoso al 10%, extraída dos veces con diclorometano (20 mL), y concentrada. La cromatografía flash (EtOAc al 10% en hexanos, sílice) dio como resultado 0,011 g de un aceite transparente. MS calculada para C₁₈H₂₁BrF₃NO₂+H: 420, observado: 420.

60 7-aliloxi-8-bromo-1-isopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1 H-3-benzazepina

[0160] Una disolución de N-trifluoroacetil-7-aliloxi-8-bromo-1-isopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (0,011 g, 0,026 mmol) en metanol (0,5 mL) fue tratada con NaOH acuoso al 15% (0,5 mL), y agitada durante 3 horas a 50°C. La mezcla producida fue diluida en solución acuosa saturada de cloruro sódico (5 mL), extraída dos veces con EtOAc (5 mL), secada con MgSO₄, y concentrada para producir 0,010 g de un aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) d 7,09 (s, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 5,94 (m, 1 H), 5,32 (dd, 1 H), 5,12 (dd, 1H), 4,46 (d, 2H), 3,19 (m, 1

H), 3,05 (m, 2 H), 2,66 (m, 1 H), 2,5 (bm, 2 H), 2,3-2,1 (m, 2 H), 0,95 (d, 3 H), 0,63 (d, 3 H). MS calculado para $C_{16}H_{22}BrNO+H$: 324, observado: 324.

Ejemplo de referencia 24: 8-bromo-7-metoxi-1,4-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina

[0161]

10

N-trifluoroacetil-1-(3-metoxifenil)-2-propilamina

15 [0162] Una disolución de 1-(3-metoxifenil)-2-propilamina (3,59 g, 21,7 mmol) en diclorometano (75 mL) a 0°C, fue tratada con piridina (2,1 mL, 28,2 mmol), anhídrido trifluoracético (5,9 g, 28,2 mmol), y después agitada durante 3 horas mientras se calentaba a 20°C. La mezcla producida fue diluida con EtOAc (300 mL), lavada en secuencia con HCl acuoso al 10% (100 mL), agua (100 mL), solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 mL), secada con Na₂SO₄ y concentrada. La cromatografía flash (EtOAc al 20% en hexano, sílice) dio como resultado 4,29 g de un 20 sólido amarillo. 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) d 7,17 (dd, J= 8, 8 Hz, 1 H), 6,76 (m, 3 H), 4,19 (m, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 2,78 (m, 2 H), 1,21 (d, J= 7 Hz, 2 H).

N-trifluoroacetil-1-(2-yodo-5-metoxifenil)-2-propilamina

25 [0163] Una disolución de N-trifluoroacetil-1-(3-metoxifenil)-2-propilamina (4,29 g, 15,7 mmol) en metanol (100 mL) fue enfriada a -78°C y tratada con CaCO₃ (3,17 g, 31,4 mmol), seguido de una disolución de ICI (6,37 g, 39,3 mmol) en metanol (50 mL). Se dejó calentar la reacción a 20°C mientras se agitaba durante la noche. La mezcla producida fue filtrada, concentrada, disuelta en EtOAc (200 mL), lavada dos veces con bisulfito de sodio acuoso al 5% (100 mL), una vez con solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 mL), secada con Na₂SO₄ y concentrada para 30 producir 6,72 g de un polvo blanco sólido. MS calculado para C₁₂H₁₃F₃INO₂+H: 388, observado: 388.

N-alil, N-trifluoroacetil-1-(2-yodo-5-metoxifenil)-2-propilamina

[0164] Una disolución de N-trifluoroacetil-1-(2-yodo-5-metoxifenil)-2-propilamina (6,09 g, 15,7 mmol) en tolueno (450 mL) fue tratada con K₂CO₃ (2,82 g, 20,4 mmol), KOH (2,45 g, 47,1 mmol), n-Bu₄NBr (0,506 g, 1,57 mmol) y bromuro de alilo (2,47 g, 20,4 mmol), y agitada durante la noche a 80°C. La mezcla producida fue acidificada con HCl acuoso al 10%, separada, la fase acuosa fue extraída con éter (500 mL), las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución acuosa saturada de cloruro sódico (200 mL), secadas con Na₂SO₄, y concentradas para producir 4,45 g de un aceite café.

N-trifluoroacetil-7-metoxi-4-metil-1-metileno-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0165] Una disolución de N-alilo, N-trifluoroacetil-1-(2-yodo-5-metoxifenil)-2-propilamina (4,45 g, 10,8 mmol) en dimetilformamida (120 mL) fue tratada con KOAc (3,17 g, 32,3 mmol), n-Bu₄NBr (3,47 g, 10,8 mmol), PPh₃ (0,283 g, 45 1,08 mmol), Pd(OAc)₂ (0,242 g, 1,08 mmol) y agitada durante la noche a 80°C. La mezcla producida fue enfriada a 20°C, filtrada, diluida en agua (200 mL), extraída con éter (3 x 200 mL), las fases orgánicas combinadas lavadas con agua (100 mL), solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 mL), secadas con Na₂SO₄ y concentradas. La cromatografía flash (EtOAc al 10% en hexano, sílice) dio como resultado 1,39 g de un aceite amarillo.

50 N-trifluoroacetil-1,4-dimetil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0166] Una disolución de N-trifluoroacetil-7-metoxi-4-metil-1-metileno-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (1,39 g, 4,64 mmol) en etanol (40 mL) fue tratada con Pd/C al 10% (0,49 g, 0,46 mmol) y agitada durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla producida fue filtrada a través de un cojincillo de celita y sílice y luego concentrada. La cromatografía flash (EtOAc al 20% en hexano, sílice) dio como resultado 0,77 g de un aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃, mezcla de rotámeros) d 7,06 (m, 1 H), 6,71 (m, 1 H), 6,63 (m, 1 H), 4,38 (bm, 1 H), 3,8 (s, 3H), 3,6 (m, 1 H), 3,25 (m, 1 H), 3,18 (bm, 2 H), 2,72 (m, 1 H), 1,34 (m, 3 H) 1,22 (m, 3 H).

N-trifluoroacetil-8-bromo-1,4-dimetil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0167] Una disolución de N-trifluoroacetil-1,4-dimetil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (0,452 g, 1,50 mmol) en acetonitrilo (20 mL) fue tratada con N-bromosuccinimida (0,294 g, 1,65 mmol) y agitada durante la noche a 20°C. La mezcla producida fue diluida con EtOAc (100 mL), lavada con bisulfito de sodio (50 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 mL), secada con Na₂SO₄ y concentrada. La cromatografía flash (EtOAc al 20% en hexano, sílice) dio como resultado un aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃, mezcla de rotámeros) d 7,32 (s, 1 H), 6,62 (m, 1 H), 4,37 (m, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,81 (m, 1 H), 3,28-3,10 (m, 3 H), 2,73 (m, 1 H), 1,31 (m, 3 H),

1,25 (m, 3 H).

8-bromo-1,4-dimetil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

5 [0168] Una disolución de N-trifluoroacetil-8-bromo-1,4-dimetil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (21 mg, 0,055 mmol) en metanol (2 mL) fue tratada con NaOH acuoso al 15% (2 mL), y agitada durante la noche a 20°C. La mezcla producida fue diluida en agua (5 mL), extraída dos veces con EtOAc (10 mL), las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 mL), secadas con Na₂SO₄ y concentradas para producir 11 mg de un aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) d 7,29 (s, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,02 (m, 2 H), 2,89 (dd, J= 9, 14 Hz, 1 H), 2,80 (m, 1 H), 2,67 (d, J= 14 Hz, 1H), 2,53 (dd, J= 10, 13, 1 H) 1,30 (d, J=7 Hz, 3 H), 1,19 (d, J=6 Hz, 3 H). MS calculado para C₁₃H₁₈BrNO+H: 284, observado: 284.

Ejemplo de referencia 25: 7-aliloxi-8-bromo-1,4-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

15 [0169]

20

N-trifluoroacetil-8-bromo-1,4-dimetil-7-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

25 [0170] Una disolución de N-trifluoroacetil-8-bromo-1,4-dimetil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (0,383 g, 1,01 mmol) en diclorometano (30 mL) fue tratada con BBr₃ (2,35 mL de una disolución 1,0 M en CH₂Cl₂, 2,35 mmol) y agitada durante la noche mientras se calentaba a 20°C. El exceso de BBr₃ fue enfriado con agua y la mezcla resultante fue diluida en éter (100 mL), lavada con Na₂CO₃ saturado acuoso (50 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 mL), secada con Na₂SO₄ y concentrada. La cromatografía flash (EtOAc al 15% en hexano, sílice) dio como resultado 0,302 g de un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃, mezcla de rotámeros) d 7,22 (m, 1 H), 6,77 (m, 1 H), 5,34 (s, 1 H), 4,35 (m, 1 H), 3,62 (m, 1 H), 3,24 (m, 1 H), 3,13 (m, 2 H), 2,69 (m, 1 H), 1,31 (m, 3 H), 1,22 (m, 3 H).

N-trifluoroacetil-7-aliloxi-8-bromo-1,4-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

35

[0171] Una disolución de N-trifluoroacetil-8-bromo-1,4-dimetil-7-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (0,030 g, 0,082 mmol) en diclorometano (2 mL) fue tratada con bromuro de alilo (0,030 g, 0,246 mmol), DBU (0,037 g, 0,246 mmol) y agitada durante 2 horas a 20°C. La mezcla producida fue diluida con EtOAc (10 mL), lavada con HCl acuoso al 5% (2 mL), solución acuosa saturada de cloruro sódico (5 mL), secada con Na₂SO₄ y concentrada. La cromatografía flash (EtOAc al 15% en hexano, sílice) dio como resultado 0,028 g de un aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃, mezcla de rotámeros) d 7,32 (s, 1 H), 6,62 (m, 1 H), 6,02 (m, 1 H), 5,45 (d, J= 17 Hz, 1 H), 5,30 (d, J= 11 Hz, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 4,36 (m, 1 H), 3,62 (m, 1 H), 3,23 (m, 1 H), 3,11 (m, 1 H), 2,81 (d, J=10 Hz, 1 H), 2,70 (m, 1 H), 1,34 (m, 3 H), 1,21 (m, 3 H).

45 7-aliloxi-8-bromo-1,4-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0172] Una disolución de N-trifluoroacetil-7-aliloxi-8-bromo-1,4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (0,028 g, 0,069 mmol) en metanol (2 mL) fue tratada con NaOH acuoso al 15% (2 mL), y agitada durante 3 horas a 20°C. La mezcla producida fue diluida en agua (10 mL), extraída dos veces con EtOAc (10 mL), las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 mL), secadas con Na₂SO₄ y concentradas para producir 0,020 g de un aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) d 7,30 (s, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 6,06 (m, 1 H), 5,47 (d, J= 17 Hz, 1 H), 5,30 (d, J= 11 Hz, 1 H), 4,56 (s, 2 H), 3,03 (m, 2 H), 2,90 (dd, J= 9, 14 Hz, 1 H), 2,80 (m, 1 H), 2,65 (d, J= 14 Hz, 1 H), 2,55 (dd, J= 10, 14 Hz, 1 H), 1,77 (bs, 1 H), 1,30 (d, J= 7 Hz, 3 H), 1,20 (d, J= 6 Hz, 3 H).

Ejemplo 26: (R,S) 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0173]

60

65 N-trifluoroacetil-4-clorofenetilamina

[0174] Una disolución de 4-clorofenetilamina (1,0 g, 6,4 mmol) en diclorometano (20 mL) fue enfriada a 0°C, tratada con piridina (1,0 mL, 12,8 mmol), anhídrido trifluoroacético (1,6 g, 7,7 mmol) y luego agitada durante 1 hora mientras se calentaba a 20°C. La mezcla producida fue diluida con EtOAc (100 mL), lavada en secuencia con HCl acuoso al 10% (50 mL), agua (50 mL), solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 mL), secada con Na₂SO₄ y 5 concentrada para producir 1,6 g de un sólido blanco.

N-trifluoroacetil-2-yodo-4-clorofenetilamina

[0175] Una disolución de N-trifluoroacetil-4-clorofenetilamina (1,6 g, 6,4 mmol) en diclorometano (20 mL) fue tratada con tetrafluoroborato de bispiridina yodonio(I) (2,6 g, 7.0 mmol), CF₃SO₃H (2,1 g, 14,1 mmol) y agitada durante la noche a 20°C. La mezcla producida fue concentrada, disuelta en EtOAc (100 mL), lavada dos veces con bisulfito de sodio acuoso al 5% (50 mL), dos veces con NaHCO₃ saturado acuoso (50 mL), una vez con solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 mL), secada con Na₂SO₄ y concentrada para producir 0,94 g de un aceite transparente. MS calculado para C₁₀H₈CIF₃INO+H: 378, observado: 378.

N-alilo, N-trifluoroacetil-2-yodo-4-clorofenetilamina

[0176] Una disolución de N-trifluoroacetil-2-yodo-4-clorofenetilamina (0,94 g, 2,4 mmol) en tolueno (25 mL) fue tratada con K₂CO₃ (0,43 g, 3,12 mmol), KOH (0,40 g, 7,2 mmol), n-Bu₄NBr (0,077 g, 0,24 mmol) y bromuro de alilo (0,43 g, 3,6 mmol) en secuencia. La mezcla fue agitada a 80°C durante 3,5 horas, enfriada a 20°C y acidificada con HCl acuoso al 10%. Las fases fueron separadas, la fase acuosa fue extraída con éter (100 mL), las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 mL), secadas con Na₂SO₄ y concentradas para producir 0,76 g de un aceite transparente. MS calculado para C₁₃H₁₂CIF₃INO+H: 418, observado: 418.

N-trifluoroacetil-8-cloro-1-metileno-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0177] Una disolución de N-alilo, N-trifluoroacetil-2-yodo-4-clorofenetilamina (0,76 g, 1,8 mmol) en dimetilformamida (20 mL) fue tratada con KOAc (0,53 g, 5,4 mmol), n-Bu₄NBr (0,58 g, 1,8 mmol), PPh₃ (0,047 g, 30 0,18 mmol), Pd(OAc)₂ (0,041 g, 0,18 mmol) y agitada durante la noche a 105°C. La mezcla producida fue enfriada a 20°C, filtrada, diluida en agua (100 mL), extraída con éter (3 x 100 mL), las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (100 mL), solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 mL) secadas con Na₂SO₄ y concentradas. La cromatografía flash (EtOAc al 10% en hexano, sílice) dio como resultado 0,228 g de un aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) d 7,29 (s, 1 H), 7,18 (m, 1 H), 7,04 (m, 1 H), 5,38 (m, 2 H), 5,40 (d, J= 16 35 Hz, 2 H), 3,80 (m, 2 H), 3,00 (m, 2 H). MS calculado para C₁₃H₁₁CIF₃NO+H: 290, observado: 290.

N-trifluoroacetil-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0178] Una disolución de N-trifluoroacetil-8-cloro-1-metileno-2,3,4,5-trihidro-1*H*-3-benzazepina (0,16 g, 0,55 mmol) 40 en metanol (10 mL) fue tratada con Pd/C al 10% (0,02 g) y agitada 30 minutos bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla producida fue filtrada, concentrada y purificada por cromatografía flash (EtOAc al 5% en hexano, sílice) dando como resultado 0,057 g de un sólido blanco. MS calculado para C₁₃H₁₃CIF₃NO+H: 292, observado: 292.

8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0179] Una disolución de N-trifluoroacetil-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (65 mg, 0,22 mmol) en metanol (2 mL) fue tratada con NaOH acuoso al 15% (2 mL), y agitada durante 3,5 horas a 60°C. La mezcla producida fue concentrada, extraída 3 veces con CH₂Cl₂ (5 mL), secada con Na₂SO₄ y concentrada para producir 35 mg de un aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) d 7,11 (s, 1 H), 7,05 (d, J= 8 Hz, 1 H), 6,98 (d, J= 8 Hz, 1 H), 3,1-2,9 (m, 6 H), 2,71 (m, 1 H), 2,68 (bs, 1 H), 1,32 (d, J= 8 Hz, 3 H). MS calculado para C₁₁H₁₄ClN+H: 196, observado: 196.

Ejemplo de referencia 27: (R,S) 7-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

55 [0180]

45

65 N-trifluoroacetil-7-hidroxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0181] Una disolución de N-trifluoroacetil-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (0,506 g, 1,76 mmol) en diclorometano (20 mL) fue tratada con BBr₃ (4,1 mL de una disolución 1,0 M en CH₂Cl₂, 4,1 mmol) y agitada durante la noche mientras se calentaba a 20°C. Se templó el exceso de BBr₃ con agua, y la mezcla resultante fue diluida en éter (200 mL), lavada con Na₂CO₃ (100 mL) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 mL), secada con Na₂SO₄ y concentrada. La cromatografía flash (EtOAc al 15% en hexano, sílice) dio como resultado 0,460 g de una espuma sólida blanca. MS calculado para C₁₃H₁₄F₃NO₂+H: 274, observado: 274.

N-trifluoroacetil-7-hidroxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-O-trifluorometanosulfonato de benzazepina

10 [0182] Una disolución de N-trifluoroacetil-7-hidroxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (460 mg, 1,76 mmol) en diclorometano (15 mL) fue tratada con piridina (417 mg, 5,27 mmol), anhídrido trifluorometanosulfónico (991 mg, 3,52 mmol) y agitada 1,5 horas a 20°C. La mezcla producida fue diluida en diclorometano (100 mL), lavada con agua (50 mL), HCl acuoso al 5% (50 mL), NaHCO₃ saturado acuoso (50 mL), solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 mL), secada con Na₂SO₄ y concentrada. La cromatografía flash (EtOAc al 15% en hexano, sílice) dio como resultado 658 mg de un aceite transparente. MS calculado para C₁₄H₁₃F₆NO₄S+H: 406, observado: 406.

N-trifluoroacetil-7-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0183] Una disolución de 3-*O*-trifluorometanosulfonato de N-trifluoroacetil-7-hidroxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-20 benzazepina (100 mg, 0,25 mmol), en dimetilformamida (2 mL) fue tratada con (2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-tri-*n*-butilestaño (138 mg, 0,37 mmol), LiCl (21 mg, 0,50 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (35 mg, 0,05 mmol) y agitada a 100°C durante 4 horas. La mezcla producida fue diluida en EtOAc (20 mL), lavada dos veces con agua (10 mL), una vez con solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 mL), secada con Na₂SO₄ y concentrada. La cromatografía flash (EtOAc al 30% en hexano, sílice) dio como resultado 80 mg de un aceite transparente. MS calculado para 25 C₁₇H₁₈F₃N₃O+H: 338, observado: 338.

7-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0184] Una disolución de N-trifluoroacetil-7-(2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (48 mg, 0,14 mmol) en metanol (2 mL) fue tratada con NaOH acuoso al 15% (2 mL), y la disolución agitada durante la noche a 20°C. La mezcla producida fue concentrada, extraída 3 veces con CH₂Cl₂ (5 mL), secada con Na₂SO₄ y el disolvente evaporado. La cromatografía flash (0-15% MeOH en CH₂Cl₂, sílice) dio como resultado 30 mg de un aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) d 7,48 (s, 1 H), 7,21 (m, 2 H), 7,13 (s, 1 H), 6,27 (s, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,3-2,9 (m, 9 H), 2,79 (dd, J= 7, 14 Hz, 1 H), 1,40 (d, J= 8 Hz, 3 H). MS calculado para C₁₅H₁₉N₃+H: 242, 35 observado: 242.

Ejemplo de referencia 28: (R,S) 7-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina

40 [0185]

45

50

N-trifluoroacetil-7-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0186] Una disolución de N-trifluoroacetil-7-(2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (30 mg, 0,082 mmol) en diclorometano (1 mL) fue tratada con N-bromosuccinimida (15,3 mg, 0,086 mmol) y agitada durante la noche a 20°C. La mezcla producida fue absorbida en sílice y purificada por cromatografía flash (2-5% MeOH en CH₂Cl₂, sílice) dando como resultado 37 mg de un sólido cristalino blanco. MS calculado para 55 C₁₇H₁₇BrF₃N₃O+H: 416, observado: 416.

7-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0187] Una disolución de N-trifluoroacetil-7-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-60 benzazepina (37 mg, 0,089 mmol) en metanol (2 mL) fue tratada con NaOH acuoso al 15% (2 mL), y agitada durante la noche a 20°C. La mezcla producida fue concentrada, extraída 3 veces con CH₂Cl₂ (5 mL), secada con Na₂SO₄ y el disolvente evaporado. La cromatografía flash (0-15% MeOH en CH₂Cl₂, sílice) dio como resultado 28 mg de un aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) d 7,50 (s, 1 H), 7,25 (d, J= 8 Hz, 1 H), 7,17 (d, J=8 Hz, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,17 (m, 1 H), 3,1-2,9 (m, 8 H), 2,80 (dd, J= 7, 13 Hz, 1 H), 2,48 (bs, 1 H), 1,40 (d, J= 8 Hz, 3 H).
65 MS calculado para C₁₅H₁₈BrN₃+H: 320, observado: 320.

Ejemplo de referencia 29: (R,S) 7-(3-clorofenil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0188]

10

5

[0189] Una disolución de O-trifluorometanosulfonato de N-trifluoroacetil-7-hidroxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3benzazepina, (50 mg, 0,123 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 mL) fue tratada con 2-ácido clorofenilborónico (39 mg, 0,243 mmol), CsF (56 mg, 0,37 mmol), agua (50 mg, 2,78 mmol), Pd(PPh₃)₄ (29 mg, 0,025 mmol) y agitado durante la noche a 75°C. La mezcla producida fue diluida en EtOAc (20 mL), lavada con agua (10 mL), solución acuosa 15 saturada de cloruro sódico (10 mL), secada con Na₂SO₄ y concentrada. La cromatografía flash (10-20% EtOAc en hexano, sílice) dio como resultado 45 mg de un aceite transparente. MS calculado para C₁₉H₁₇CIF₃NO+H: 368, observado: 368. El producto (27 mg, 0,073 mmol) fue disuelto en metanol (2 mL) tratado con NaOH acuoso al 15% (2 mL), y agitado durante la noche a 20°C. La mezcla producida fue concentrada, extraída 3 veces con CH₂Cl₂ (5 mL), secada con Na₂SO₄ y el disolvente evaporado para producir 18 mg de un aceite transparente. 1H RMN (400 20 MHz, CDCl₃) d 7,54 (s, 1 H), 7,42 (d, J= 6 Hz, 1 H), 7,35-7,21 (m, 5 H), 3,14 (m, 1 H), 3,1-2,9 (m, 8 H), 2,80 (bm, 2 H), 1,38 (d, J= 8 Hz, 3 H). MS calculado para $C_{17}H_{18}CIN_3+H$: 272, observado: 272.

Ejemplo de referencia 30: (R,S) 7-(2-clorofenil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

25 [0190]

30

35

[0191] Una disolución de N-trifluoroacetil-7-hidroxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina, trifluorometanosulfonato (50 mg, 0.123 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 mL) fue tratada con ácido 2-clorofenilborónico (39 mg, 0,243 mmol), CsF (56 mg, 0,37 mmol), agua (50 mg, 2,78 mmol), Pd(PPh₃)₄ (29 mg, 0,025 mmol) y agitado durante la noche a 75°C. La mezcla producida fue diluida en EtOAc (20 mL), lavada con agua (10 mL), solución 40 acuosa saturada de cloruro sódico (10 mL), secada con Na₂SO₄ y concentrada. La cromatografía flash (EtOAc al 10-20% en hexano, sílice) dio como resultado 36 mg de un aceite transparente. MS calculado para C₁₉H₁₇CIF₃NO+H: 368, observado: 368. El producto (27 mg, 0,073 mmol) fue disuelto en metanol (2 mL) tratado con NaOH acuoso al 15% (2 mL), y agitado durante la noche a 20°C. La mezcla producida fue concentrada, extraída 3 veces con CH₂Cl₂ (5 mL), secada con Na₂SO₄ y el disolvente evaporado para producir 24 mg de un aceite 45 transparente. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) d 7,44 (d, J= 8 Hz, 1 H), 7,35-7,22 (m, 5 H), 7,15 (s, 1 H), 3,14 (m, 1 H), 3,1-2,9 (m, 8 H), 2,80 (dd, J=13, Hz, 1 H), 2,51 (bs, 1 H), 1,38 (d, J=8 Hz, 3 H). MS calculado para $C_{17}H_{18}CIN_3+H$: 272, observado: 272.

Ejemplo de referencia 31: (R,S) 8-cloro-1-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0192]

55

50

60 N-trifluoroacetil-8-cloro-1-oxo-,3,4,5-trihidro-1H-3-benzazepina

[0193] Una disolución de N-trifluoroacetil-8-cloro-1-metileno-3,4,5-trihidro-1H-3-benzazepina (0,23 g, 0,80 mmol) en 1:1 metanol/diclorometano (45 mL) fue enfriada a -78°C, tratada con ozono hasta que la disolución se volvió azul (cerca de 20 minutos), PPh3 (0,21 g, 0,80 mmol) fue añadido y la disolución resultante fue agitada 90 minutos 65 mientras se calentaba a 20°C. La mezcla producida fue concentrada y purificada por cromatografía flash (EtOAc al 30% en hexano, sílice) dando como resultado 0,215 g de un sólido blanco. MS calculado para C₁₂H₉ClF₃NO₂+H:

292, observado: 292.

8-cloro-1-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

5 [0194] Una disolución de N-trifluoroacetil-8-cloro-1-oxo-3,4,5-trihidro-1*H*-3-benzazepina (50 mg, 0,17 mmol) en metanol (2 mL) fue tratada con NaBH₄ y la mezcla resultante fue agitada 16 horas a 20°C. El producto blanco sólido fue recolectado por filtración, lavado con agua y secado, dando como resultado 30 mg de un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) d 7,39 (s, 1 H), 7,12 (d, J= 8 Hz, 1 H), 7,06 (d, J= 8 Hz, 1 H), 4,74 (d, J= 8 Hz, 1 H), 3,1-2,7 (m, 6 H). MS calculado para C₁₀H₁₂CINO+H: 198, observado: 198.

Ejemplo de referencia 32: (R,S) 8-bromo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina

[0195]

15

20

[0196] Por el mismo procedimiento general que en el ejemplo 26, se obtuvo el (R,S) 8-bromo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina a partir de 4-bromofenetilamina como un aceite incoloro. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) d 25 7,27 (s, 1 H), 7,22 (d, J= 8 Hz, 1 H), 6,94 (d, J= 8 Hz, 1 H), 3,1-2,85 (m, 6 H), 2,72 (m, 1 H), 2,25 (bs, 1 H), 1,33 (d, J= 7 Hz, 3 H). MS calculado para C₁₁H₁₄BrN+H: 240, observado: 240.

Ejemplo de referencia 33: (R,S) 8-fluoro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina

30 [0197]

F

35

[0198] Por el mismo procedimiento general que en el ejemplo 26, se obtuvo la(R,S) 8-fluoro-1-metil-2,3,4,5-40 tetrahidro-1*H*-3-benzazepina a partir de 4-fluorofenetilamina como un aceite incoloro. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) d 7,00 (dd, J= 8, 10 Hz, 1 H), 6,86 (d, J= 10 Hz, 1 H), 6,76 (d, J= 8 Hz, 1 H), 3,08-2,56 (m, 7 H), 1,85 (bs, 1 H), 1,31 (d, J= 7 Hz, 3 H). MS calculado para $C_{11}H_{14}FN+H$: 180, observado: 180.

Ejemplo de referencia 34: (R,S) 7-fluoro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina

45 [0199]

[0133

50

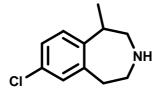
55

[0200] Por el mismo procedimiento general que en el ejemplo 26, se obtuvo la (R,S) 7-fluoro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina a partir de 3-fluorofenetilamina como un aceite incoloro. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) d 7,09 (dd, J= 6, 8 Hz, 1 H), 6,85-6,78 (m, 2 H), 3,10-2,89 (m, 6 H), 2,71 (dd, J= 7, 13 Hz, 1 H), 1,91 (bs, 1 H), 1,33 (d, J= 7 Hz, 3 H). MS calculado para $C_{11}H_{14}FN+H$: 180, observado: 180.

Ejemplo de referencia 35: (R,S) 7-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina

[0201]

5



[0202] Por el mismo procedimiento general que en el ejemplo 26, se obtuvo la (R,S) 7-cloro-1-metil-2,3,4,5-10 tetrahidro-1*H*-3-benzazepina a partir de 3-clorofenetilamina como un aceite incoloro. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) d 7,10 (d, J= 8 Hz, 1 H), 7,06 (m, 2 H), 3,1-2,9 (m, 6 H), 2,70 (dd, J= 13, 7 Hz, 1 H), 1,89 (bs, 1 H), 1,31 (d, J=7 Hz, 3 H). MS calculado para C₁₁H₁₄ClN+H: 196, observado: 196.

Ejemplo de referencia 36: (R,S) 7,8-dicloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina

[0203]

20

[0204] Por el mismo procedimiento general que en el ejemplo 26, se obtuvo la (R,S) 7,8-dicloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina a partir de 3,4-diclorofenetilamina como un aceite incoloro. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) d 7,20 (s, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 3,05-2,86 (m, 6 H), 2,71 (dd, J= 7, 13 Hz, 1 H), 1,83 (bs, 1 H), 1,33 (d, J= 7 Hz, 3 H). MS calculado para C₁₁H₁₃Cl₂N+H: 230, observado: 230.

Ejemplo de referencia 37: (R,S) N-metil-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0205]

35

30

[0206] Por el mismo procedimiento general que en el ejemplo 9, se obtuvo el (R,S) N-metil-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-40 tetrahidro-1*H*-3-benzazepina a partir de (R,S) 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina como un aceite incoloro. MS calculado para C₁₂H₁₆CIN+H: 210, observado: 210.

Ejemplo de referencia 38: (R,S) 1-metil-7-trifluorometoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

45 [0207]

50

[0208] Por el mismo procedimiento general que en el ejemplo 26, se obtuvo el (R,S) 1-metil-7-trifluorometoxi-55 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina a partir de 3-trifluorometoxifenetilamina como un aceite incoloro. 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) 7,39 (d, J=8 Hz, 1 H), 7,19 (m, 1 H), 3,46 (m, 2 H), 3,38 (d, J= 13 Hz, 1 H), 3,29 (m, 1 H), 3,16 (m, 2 H), 3,05 (dd, J= 13, 9 Hz, 1 H), 1,50 (d, J= 8 Hz, 3 H). MS calculado para C₁₂H₁₄F₃NO+H: 246, observado: 246.

Ejemplo de referencia 39: (R,S) 8-yodo-1-metil-7-trifluorometoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1 \emph{H} -3-benzazepina 60

[0209]

[0210] Por el mismo procedimiento general que en el ejemplo 3, se obtuvo el (R,S) 8-yodo-1-metil-7-trifluorometoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina a partir de N-trifluoroacetil-1-metil-7-trifluorometoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina como un aceite incoloro. 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) d 7,79 (s, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 3,46-3,40 (m, 3 H), 3,28-3,12 (m, 3 H), 3,07 (dd, J= 13, 9 Hz, 1 H), 1,47 (d, J= 7 Hz, 3 H). MS calculado para C₁₂H₁₄F₃INO+H: 372, observado: 372.

Ejemplo de referencia 40: (R,S) N-propil-8-yodo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0211]

25 [0212] Por el mismo procedimiento general que en el ejemplo 10, se obtuvo el (R,S) N-propil-8-yodo-7-metoxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina a partir de (R,S) 8-yodo-7-metoxi-1-metil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina como un aceite incoloro. MS calculado para C₁₅H₂₂INO+H: 360, observado: 360.

Ejemplo de referencia 41: (R,S) 1-etil-8-yodo-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina

[0213]

30

35

40 [0214] Por el mismo procedimiento general que en el ejemplo 19, se obtuvo el (R,S) 1-etil-8-yodo-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina a partir de N-trifluoroacetil-1-etil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina como un aceite incoloro. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) d 7,47 (s, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,20-2,97 (m, 4 H), 2,93-2,75 (m, 3 H), 2,64 (m, 1 H), 1,78 (m, 2 H), 0,95 (dd, J= 8, 8 Hz, 3 H). MS calculado para C₁₃H₁₈INO+H: 332, observado: 45 332.

Ejemplo de referencia 42: (R,S) 7-(3-metoxifenil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0215] 50

55

60

[0216] Por el mismo procedimiento general que en el ejemplo 29, se obtuvo el (R,S) 7-(3-metoxifenil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina a partir de N-trifluoroacetil-7-hidroxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina, *O*-trifluorometanosulfonato como un aceite incoloro. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) d 7,37 (dd, J= 7, 7 Hz, 1 H), 7,30 (m, 2 H), 7,21 (d, J= 7 Hz, 1 H), 7,14 (d, J= 7 Hz, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 6,86 (d, J= 8 Hz, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,2-2,9 (m, 6 H), 2,80 (m, 1 H), 2,64 (bs, 1 H), 1,38 (d, J=7 Hz, 3 H). MS calculada para C₁₈H₂₁NO+H: 268,

observado: 268.

Ejemplo de referencia 43: (R,S) 7-(2,6-difluorofenil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 H-3-benzazepina

5 [0217]

10 15

20 [0218] Por el mismo procedimiento general que en el ejemplo 29, se obtuvo el (R,S) 7-(2,6-difluorofenil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina a partir de *O*-trifluorometanosulfonato de *N*-trifluoroacetil-7-hidroxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina, como un aceite incoloro. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) d 7,35-7,10 (m, 5 H), 6,95 (dd, J= 7, 8 Hz, 1 H), 3,2-2,9 (m, 6 H), 2,79 (dd, J= 8, 13 Hz, 1 H), 2,70 (bs, 1 H), 1,38 (d, J= 8 Hz, 3 H). MS calculado para C₁₇H₁₇F₂N+H: 274, observado: 274. 25

Ejemplo de referencia 44: (R,S) 7-(2-fluorofenil)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0219] 30 35

[0220] Por el mismo procedimiento general que en el ejemplo 29, se obtuvo el (R,S) 7-(2-fluorofenil)-8-cloro-1-40 metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina a partir de N-trifluoroacetil-8-cloro-7-hidroxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina como un aceite incoloro. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) d 7,35-7,23 (m, 3 H), 7,19-7,09 (m, 2 H), 7,03 (s, 1 H), 3,15-2,85 (m, 7 H), 2,76 (dd, J= 8, 13 Hz, 1 H), 1,36 (d, J= 8 Hz, 3 H). MS calculado para C₁₇H₁₇CIFN+H: 290, observado: 290.

45 Ejemplo de referencia 45: (R,S) 7-(2-trifluorometilfenil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0221]

50 55

[0222] Por el mismo procedimiento general que en el ejemplo 29, se obtuvo el (R,S) 7-(2-trifluorometilfenil)-1-metil-60 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina a partir de O-trifluorometanosulfonato de N-trifluoroacetil-7-hidroxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina, como un aceite incoloro. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) d 7,71 (d, J= 8 Hz, 1 H), 7,52 (dd, J= 7, 8 Hz, 1 H), 7,42 (dd, J= 7, 8 Hz, 1 H), 7,31 (d, J= 7 Hz, 1 H), 7,17 (d, J= 8 Hz, 1 H), 7,11 (d, J= 8 Hz, 1 H), 3,15 (m, 1 H), 3,1-2,9 (m, 5 H), 2,76 (dd, J= 8, 13 Hz, 1 H), 2,37 (bs, 1 H), 1,38 (d, J= 8 Hz, 3 H). MS calculado para C₁₈H₁₈F₃N+H: 306, observado: 306. 65

Ejemplo de referencia 46: (R,S) 7-(3-trifluorometilfenil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0223]

5

10

15

NI-

[0224] Por el mismo procedimiento general que en el ejemplo 29, se obtuvo la (R,S) 7-(3-trifluorometilfenil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina a partir de *O*-trifluorometanosulfonato de *N*-trifluoroacetil-7-hidroxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina, como un aceite incoloro. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) d 7,80 (s, 1 H), 7,73 (d, 20 J= 8 Hz, 1 H), 7,57-7,48 (m, 2 H), 7,38 (d, J= 8 Hz, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,24 (d, J= 7 Hz, 1 H), 3,16 (m, 1 H), 3,1-2,9 (m, 6 H), 2,79 (dd, J=8, 13 Hz, 1 H), 1,38 (d, J=8 Hz, 3 H). MS calculado para C₁₈H₁₈F₃N+H: 306, observado: 306.

Ejemplo de referencia 47: (R,S) 7-(4-trifluorometilfenil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

25 [0225]

30 F₃C

35

[0226] Por el mismo procedimiento general que en el ejemplo 29, se obtuvo la (R,S) 7-(4-trifluorometilfenil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina a partir de *O*-trifluorometanosulfonato de *N*-trifluoroacetil-7-hidroxi-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina, como un aceite incoloro. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) d 7,65 (s, 4 H), 7,38 (d, 40 J= 8 Hz, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,24 (d, J= 8 Hz, 1 H), 3,15 (m, 1 H), 3,1-2,9 (m, 5 H), 2,80 (dd, J= 8, 13 Hz, 1 H), 2,48 (bs, 1 H), 1,38 (d, J= 8 Hz, 3 H). MS calculado para C₁₈H₁₈F₃N+H: 306, observado: 306.

Ejemplo de referencia 48: (R,S) 8-(2-clorofenil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

45 [0227]

50 CI NI

[0228] Una disolución de N-trifluoroacetil-8-bromo-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (84 mg, 0,229 mmol) en dimetilformamida (2,5 mL) fue tratada con ácido 2-clorofenilborónico (43 mg, 0,275 mmol), CsF (52 mg, 0,34 mmol), agua (70 mg, 3,9 mmol), Pd(PPh₃)₄ (27 mg, 0,023 mmol) y agitada durante la noche a 75°C. La mezcla producida fue diluida en EtOAc (20 mL), lavada con agua (10 mL), solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 mL), secada con Na₂SO₄ y concentrada. La cromatografía flash (EtOAc al 10-20% en hexano, sílice) dio como resultado 36 mg de un aceite transparente. MS calculado para C₁₉H₁₇ClF₃NO+H: 368, observado: 368. El producto (39 mg, 0,106 mmol) fue disuelto en metanol (2 mL), tratado con NaOH acuoso al 15% (2 mL), y agitado durante la noche a 20 C. La mezcla producida fue concentrada, extraída 3 veces con CH₂Cl₂ (5 mL), secada con Na₂SO₄ y el disolvente evaporado para producir 18 mg de un aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) d 7,44 (d, J= 8 Hz, 1 H), 7,35-7,17 (m, 5 H), 7,12 (d, J= 8 Hz, 1 H), 3,14 (m, 1 H), 3,1-2,9 (m, 5 H), 2,79 (dd, J= 7, 13 Hz, 1 H), 2,36 (bs, 1 H), 1,36 (d, J= 7 Hz, 3 H). MS calculado para C₁₇H₁₈ClN₃+H: 272, observado: 272.

Ejemplo de referencia 49: (R,S) 7-metoxi-1-metil-8-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0229]

5

[0230] Una disolución de N-trifluorometilacetil-8-yodo-7-metoxi-1-metil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina (135 mg, 0.327 mmol) en dimetilformamida (3 mL) y tolueno (0,5 mL) fue tratada con trifluoroacetato de sodio (133 mg, 0.981 mmol), yoduro de cobre (I) (124 mg, 0,654 mmol) y el tolueno destilado para extraer todo cualquier residuo de agua. La mezcla de reacción fue agitada a 155°C durante 3,5 horas, diluida con EtOAc, filtrada, absorbida en sílice y purificada por cromatografía flash (EtOAc al 10% en hexano, sílice) dando como resultado 26 mg de un aceite incoloro. MS calculado para C₁₅H₁₅F₆NO₂+H: 356, observado: 356. El compuesto intermedio (26 mg, 0,073 mmol) en metanol (2 mL), fue tratado con NaOH acuoso al 15% (2 mL), y agitado 0,5 horas a 50°C. La mezcla producida fue diluida en agua (5 mL), extraída dos veces con EtOAc (5 mL), las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución acuosa saturada de cloruro sódico (5 mL), secadas con Na₂SO₄ y concentradas para producir 14 mg de
un aceite incoloro. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) d 7,32 (s, 1 H), 6,73 (s, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,1-2,9 (bm, 6 H), 2,75 (bm, 1 H), 2,23 (bs, 1 H), 1,36 (d, J= 8 Hz, 3 H). MS calculado para C₁₃H₁₆F₃NO+H: 260, observado: 260.

Ejemplo de referencia 50: (R,S) 7-metoxi-1-metil-8-pentafluoroetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

25 [0231]

[0232] Una disolución de N-trifluorometilacetil-8-yodo-7-metoxi-1-metil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina (100 mg, 0,242 mmol) en dimetilformamida (3 mL) y tolueno (1 mL) fue tratada con pentafluoropropionato de sodio (64 mg, 0,344 mmol), yoduro de cobre (I) (92 mg, 0,484 mmol) y el tolueno destilado para extraer cualquier residuo de agua. La mezcla de reacción fue agitada a 160°C durante 3,5 horas, diluida con EtOAc, filtrada, absorbida en sílice y purificada por cromatografía flash (EtOAc al 10% en hexano, sílice) dando como resultado 22 mg de un aceite incoloro. MS calculado para C₁₆H₁₅F₈NO₂+H: 406, observado: 406. El compuesto intermedio (22 mg, 0,054 mmol) en metanol (2 mL) fue tratado con 15% de NaOH acuoso (2 mL), y agitado 0,5 horas a 50°C. La mezcla producida 40 fue diluida en agua (5 mL), extraída dos veces con EtOAc (5 mL), las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución acuosa saturada de cloruro sódico (5 mL), secadas con Na₂SO₄ y concentradas para producir 14 mg de un aceite incoloro. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) d 7,25 (s, 1 H), 6,74 (s, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,1-2,9 (bm, 6 H), 2,76 (bm, 1 H), 2,37 (bs, 1 H), 1,35 (d, J= 8Hz, 3 H). MS calculado para C₁₄H₁₆F₅NO+H: 310, observado: 310.

45 Ejemplo de referencia 51: (R,S) 8-trifluorometil-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0233]

50

[0234] Por el mismo procedimiento general que en el ejemplo 26, (R,S) 8-trifluorometil-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-55 1*H*-3-benzazepina fue obtenido de 4-trifluorometilfenetilamina como un aceite incoloro. 1H RMN (400 MHz, DMSO) d 7,55 (d, J= 8 Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,43 (d, J= 8 Hz, 1 H), 3,55-3,50 (m, 1H) 3,43-3,23 (m, 7 H), 3,13 (dd, J= 16, 7 Hz, 1H), 3,0-2,91 (m, 2H), 1,36 (d, J= 7 Hz, 3 H). MS calculado para C₁₂H₁₄F₃N+H: 230,19, observado: 230,4

Ejemplo de referencia 52: (R,S) 8-bromo-1-metoximetil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina 60 [0235]

5

10

[0236] Una disolución de 8-bromo-1-hidroximetil-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (0,075 g, 0,26 mmol) en diclorometano (2 mL) fue tratada con BOC₂O (0,062 g, 029 mmol), y agitada durante la noche a 20 C. El producto fue absorbido en sílice y purificado por cromatografía flash (33% EtOAc en hexano, sílice) dando como resultado 0,034 g de un aceite transparente. MS calculado para C₁₇H₂₄BrNO₄+H: 386, observado: 386. El compuesto intermedio protegido con *terc*-butoxicarbonilo (BOC) fue disuelto en dimetilformamida (1 mL), tratado con exceso de NAH y exceso de yodometano en secuencia, y luego agitado durante 1 hora a 20°C. La mezcla de reacción fue enfriada con agua (5 mL), extraída dos veces con EtOAc (5 mL), las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución acuosa saturada de cloruro sódico (5 mL), secadas con Na₂SO₄ y concentradas para producir 0,019 g de un aceite transparente. MS calculado para C₁₈H₂₆BrNO₄+H: 400, observado: 400. El metiléter protegido con N-BOC fue luego tratado con HCl 4 M en dioxano (1 mL) y agitado 2 horas a 20°C. La evaporación dio como resultado 0,009 g del producto deseado como un aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, CD₃OD) d 7,30 (s, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 3,87 (s, 3H), 3,65 (s, 3H) 3,5-3,1 (m, 9 H). MS calculado para C₁₃H₁₈BrNO₂+H: 300, observado: 300.

Ejemplo de referencia 53: (R,S) 8-cloro-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1 H-3-benzazepina.

25 [0237]

30

N-crotil, N-trifluoroacetil-2-yodo-4-clorofenetilamina

35

[0238] Una disolución de N-trifluoroacetil-2-yodo-4-clorofenetilamina (6,2 g, 15,8 mmol) en dimetilformamida (350 mL) fue tratada con K₂CO₃ (15,8 g, 114 mmol) y bromuro de crotilo (6,0 g, 44 mmol) en secuencia, la mezcla fue agitada a 60°C durante 16 horas y luego enfriada a 20°C. La mezcla fue diluida con EtOAc (350 mL), lavada con agua (3 x 300 mL), secada con Na₂SO₄ y concentrada. La cromatografía flash (EtOAc al 5-15% en hexano) dio como resultado 2,5 g de un aceite transparente. MS calculado para C₁₄H₁₄CIF₃INO+H: 432, observado: 432.

N-trifluoroacetil-8-cloro-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0239] Una disolución de N-crotilo, N-trifluoroacetil-2-yodo-4-clorofenetilamina (2,5 g, 5,8 mmol) en dimetilformamida (250 mL) fue tratada con KOAc (1,07 g, 10,9 mmol), n-Bn₂Et₂NBr (1,33 g, 5,84 mmol), Pd(OAc)₂ (0,063 g, 0,28 mmol) y agitada durante la noche a 77°C. La mezcla producida fue enfriada a 20°C, filtrada, diluida en agua (100 mL), extraída con EtOAc (3 x 100 mL), las fases orgánicas combinadas lavadas con agua (100 mL), solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 mL), secadas con Na₂SO₄ y concentradas. La cromatografía flash (2-20% EtOAc en hexano, sílice) dio como resultado 0,339 g de un aceite transparente. El producto, el cual se suponía ser una mezcla de isómeros de doble enlace, fue disuelto en metanol (50 mL), tratado con Et₃N (0,2 mL), Pd/C al 10% (0,10 g) y agitado 16 horas bajo 100 psi de hidrógeno. La mezcla producida fue filtrada, concentrada y purificada por cromatografía flash (EtOAc al 5% en hexano, sílice) dando como resultado 0,20 g de un sólido blanco. MS calculado para C₁₄H₁₅CIF₃NO+H: 306, observado: 306.

55 8-cloro-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

[0240] Una disolución de N-trifluoroacetil-8-cloro-1-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (63 mg, 0,207 mmol) en metanol (2 mL) fue tratada con NaOH acuoso al 15% (2 mL), y agitada durante 3,5 horas a 60°C. La mezcla producida fue concentrada, extraída 3 veces con CH₂Cl₂ (5 mL), secada con Na₂SO₄ y concentrada para producir 35 mg de un aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) d 7,2 (m, 3 H), 3,3-3,0 (m, 7 H), 1,9-1,6 (m, 2 H), 0,91 (t, J= 7 Hz, 3 H). MS calculado para C₁₂H₁₆CIN+H: 210, observado: 210.

Ejemplo de referencia 54: (R,S) 8-cloro-7-fluoro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina

65 [0241]

5

N-trifluoroacetil-8-cloro-7-fluoro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

10

[0242] Una disolución de N-trifluoroacetil-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (2,5 g, 8,5 mmol) en 1,2-dicloroetano (15 mL) fue tratada con Selectfluor (3,9 g, 11 mmol), ácido trifluorometanosulfonico (8 mL, 90 mmol) y agitada 60 horas a 75°C. La mezcla producida fue vertida en agua (200 mL), extraída con EtOAc (200 mL), la fase orgánica lavada con NaHCO₃ saturado acuoso (2 x 100 mL), solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 mL), secada con Na₂SO₄ y concentrada. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash (6 % EtOAc en hexano, sílice) dando como resultado 1,6 g de un sólido blanco. MS calculado para C₁₃H₁₂CIF₄NO+H: 310, observado: 310.

8-cloro-7-fluoro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

20 [0243] Una disolución de N-trifluoroacetil-8-cloro-7-fluoro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (160 mg, 0,22 mmol) en metanol (3 mL) fue tratada con NaOH acuoso al 15% (2 mL), y agitada durante 3,5 horas a 25°C. La mezcla producida fue concentrada, extraída 3 veces con CH₂Cl₂ (5 mL), secada con Na₂SO₄ y concentrada para producir 93 mg de un aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) d 7,11 (m, 1 H), 6,85 (m, 1 H), 3,05-2,95 (m, 3 H), 2,95-2,80 (m, 3H), 2,68 (m, 1 H), 2,38 (bm, 1 H), 1,31 (m, 3 H). MS calculado para C₁₁H₁₃CIFN+H: 214, 25 observado: 214.

Ejemplo 55 Separación de enantiómeros para compuestos seleccionados

[0244] Los siguientes compuestos fueron separados en sus enantiómeros respectivos usando un sistema Varian 30 ProStar HPLC con una columna quiral Chiralcel OD de 20 mm x 250 mm, eluyendo con 0,2 % de dietilamina en varias concentraciones de isopropanol (IPA) en hexanos, ver Tabla 1 abajo. En algunos casos, las separaciones fueron realizadas en las aminas protegidas intermedias de trifluoroacetamida.

Tabla 1

i abia 1	T		ı	1
Ejemplo	Enantiómero	Tiempo de retención para la amina libre (mins)	Tiempo de retención para la trifluoroacetamida	Condiciones
1 (referencia)	1	21,9		5% IPA en hexano
	2	24,5		10 mL/min
2 (referencia)	1	42		5% IPA en hexano
	2	47		9 mL/min
3 (referencia)	1	20,8		5% IPA en hexano
	2	24,2		10 mL/min
19 (referencia)	1	34,9		1% IPA en hexano
	2	39,5		9 mL/min
26	1		23,8 ¹	5% IPA en hexano
	2		29,2 ²	7 mL/min
37 (referencia)	1		23,8 ³	5% IPA en hexano
	2		29,2 4	7 mL/min
51 (referencia)	1		18.6 ⁵	1% IPA en hexano
	2		21.4 ⁶	9 mL/min

53 (referencia)	1	13.7 7	5% IPA en hexano
	2	20.2 ⁸	10 mL/min

- ¹ El enantiómero separado de trifluoroacetamida fue hidrolizado para producir el Enantiómero 1 del Compuesto 26.
- ² El enantiómero separado de trifluoroacetamida fue hidrolizado para producir el Enantiómero 2 del Compuesto 26.
- ³ El enantiómero separado de trifluoroacetamida fue hidrolizado y N-metilado de manera subsiguiente para producir el Enantiómero 1 del Compuesto 37.
- 5 4 El enantiómero separado de trifluoroacetamida fue hidrolizado y N-metilado de manera subsiguiente para producir el Enantiómero 2 del Compuesto 37.
 - ⁵ El enantiómero separado de trifluoroacetamida fue hidrolizado para producir el Enantiómero 1 del Compuesto 51.
 - ⁶ El enantiómero separado de trifluoroacetamida fue hidrolizado para producir el Enantiómero 2 del Compuesto 51.
 - ⁷ El enantiómero separado de trifluoroacetamida fue hidrolizado para producir el Enantiómero 1 del Compuesto 53.
- 10 8 El enantiómero separado de trifluoroacetamida fue hidrolizado para producir el Enantiómero 2 del Compuesto 53.

Ejemplo 56

Ensayo de acumulación intracelular IP3

15

[0245] Las células HEK293 fueron transfectadas en placas estériles de 15cm con o sin (control) 16ug de cDNA de receptores humanos 5-HT_{2C} usando 25ul de lipofectamina. A continuación, las células fueron incubadas durante 3-4 horas a 37°C/5%CO₂ y después el medio de transfección fue extraído y sustituído con 100ul de DMEM. Finalmente, las células fueron colocadas en placas estériles de 100cm. Al día siguiente, las células fueron colocadas en placas 20 de microtitulación PDL con 96 cavidades a una densidad de 55K/0.2ml. Seis horas más tarde, el medio fue

- 20 de microtitulación PDL con 96 cavidades a una densidad de 55K/0.2ml. Seis horas más tarde, el medio fue cambiado por [³H]inositol (0.25 uCi/cavidad) en DMEM sin inositol y las placas fueron incubadas a 37°C/5%CO2 durante la noche. Al siguiente día, los pocillos fueron aspirados y se añadió 200ul de DMEM que contenía el compuesto del ensayo, 10uM de pargilina y 10mM LiCl a las cavidades correspondientes. Las placas fueron entonces incubados a 37°C/5%CO2 durante tres horas, seguido de la aspiración y adición de una disolución fresca
- 25 enfriada con hielo (KOH 1M, Na-borato 19 mM, 3,8 mM EDTA) a cada pocillo. Las placas se mantuvieron en hielo durante 5-10 min y los pocillos fueron neutralizados mediante adición de 200ul de disolución de neutralización enfriada con hielo (7,5% HCl). Las placas fueron congeladas, a continuación, hasta que se deseara un mayor procesamiento. El lisato fue luego transferido a tubos Eppendorf de 1,5 ml y se agregó 1 ml de cloroformo y metanol (1:2) a cada tubo. Se aplicó un vórtice a la disolución de 15 segundos y la fase superior fue aplicada a una continuación.
- 30 resina de intercambio aniónico Biorad AG1-X8™ (malla 100-200). Primero, la resina fue lavada con agua a 1:1,25 W/V y se cargaron 0,9 ml de fase superior en la columna. A continuación, la columna fue lavada con 10 ml de 5 mM mio-inositol y 10 ml de 5 mM Na-borato/60mM Na-formato. Los tris fosfatos de inositol fueron eluidos en viales de centelleo conteniendo 10 ml de cóctel de centelleo con 2 ml de 0,1 M ácido fórmico/1 M formato de amonio. Las columnas fueron regeneradas lavándolas con 10 ml de ácido fórmico 0,1M/formato de amonio 3M y enjuagadas dos
- $35\,$ veces con dd H_2O y almacenadas a $4^\circ C$ en agua.

[0246] Las actividades biológicas en el ensayo de acumulación IP para varios compuestos representativos se muestran en la Tabla **2** a continuación:

40 Tabla 2

Compuesto (Número de ejemplo)	5-HT _{2C} (IC ₅₀)* Ensayo de acumulación IP (nM)
1 (referencia)	4,2
2 (referencia)	4,5
3 (referencia)	1,4
4 (referencia)	2,1
5 (referencia)	12,1
12 (referencia)	6,3
19 (referencia)	18
26	5,8
32 (referencia)	2,1

^{*} Los valores indicados son promedio de al menos dos experimentos.

[0247] La mayoría de los otros compuestos de los ejemplos fueron analizados al menos una vez y mostraron actividades en el ensayo de acumulación IP en el rango entre ~1,4 nM y ~5 □M.

Ejemplo 57

Inhibición del consumo de alimentos en ratas privadas de alimentos

ES 2 670 568 T3

[0248] Se privó de alimentos a ratas macho Sprague-Dawley (250-350g) durante la noche anterior al análisis. Antes de la privación, se pesó a los animales y se les separó en grupos de tratamiento con el fin de equilibrar a los grupos de acuerdo con su peso corporal. El día de la prueba se colocó a los animales en jaulas individuales (sin lecho) a las 9:00am con libre acceso al agua. A las 10:00am, se les inyectó a los animales un compuesto de la prueba (p.o., i.p., o s.c.) y luego se les mostró una cantidad de alimentos pesada previamente en un plato 60min (p.o.) o 30min (i.p. y s.c.) después de la administración del fármaco. Se determinó, a continuación, el consumo de alimentos en distintos puntos de tiempo, pesando el recipiente de la comida 1, 2, 4, y 6 horas después de haber mostrado el alimento. De esta manera, se midió el consumo de alimentos a las 2, 3, 5, y 7 horas después de la inyección en estudios p.o., y a las 1,5; 2,5; 4,5 y 6,5 horas después de la inyección en estudios i.p. y s.c.

10

[0249] Las Figuras 1A a 1G muestran los efectos de siete compuestos distintos en los alimentos consumidos por ratas privadas de alimentos. Todos los compuestos inhibieron el consumo de alimentos dependiendo de las dosis. Este efecto fue más pronunciado consistentemente en la primera hora después de la presentación de los alimentos. Algunos compuestos (Figuras 1A, 1C y 1E) mantuvieron un efecto inhibitorio sobre el consumo del alimento con relación a los controles con vehículos de tratamiento a las 6 horas después de la presentación del alimento. También se demostró que los compuestos eran eficaces por todas las vías de administración incluyendo p.o.

[0250] Cada una de las patentes, solicitudes, publicaciones impresas y otros documentos publicados mencionados o referidos en esta memoria están citados con el fin de describir, de manera completa, el estado de la técnica al cual 20 pertenece la invención.

REIVINDICACIONES

- 1. Compuesto que es 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central seleccionado de: depresión, depresión atípica, un trastorno bipolar, un trastorno de ansiedad, un trastorno obsesivo-compulsivo, una fobia social, un estado de pánico, un trastorno del sueño, disfunción sexual, psicosis, esquizofrenia, migraña u otra afección asociada con dolor cefálico u otro dolor, presión intracraneal elevada, epilepsia, un trastorno de la personalidad, un trastorno del comportamiento relacionado con la edad, un trastorno del comportamiento asociado con la demencia, un trastorno mental orgánico, un trastorno mental en la infancia, agresividad, un trastorno mental relacionado con la edad, síndrome de fatiga crónica, adicción a fármacos, adicción al alcohol, bulimia, anorexia nerviosa o tensión premenstrual.
 - 2. Compuesto para su uso, según la reivindicación 1, en el que el trastorno del sistema nervioso central es esquizofrenia.
 - 3. Compuesto para su uso, según la reivindicación 1, en el que el trastorno del sistema nervioso central es adicción a fármacos o adicción al alcohol.
- 4. Compuesto para su uso, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicha 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-20 tetrahidro-1*H*-3-benzazepina es (*R*)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina.
 - 5. Compuesto para su uso, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicha 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina es (*S*)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina.
- 25 6. Uso de 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central seleccionado de: depresión, depresión atípica, un trastorno bipolar, un trastorno de ansiedad, un trastorno obsesivo-compulsivo, una fobia social, un estado de pánico, un trastorno del sueño, disfunción sexual, psicosis, esquizofrenia, migraña u otra afección asociada con dolor cefálico u otro dolor, presión intracraneal elevada, 30 epilepsia, un trastorno de la personalidad, un trastorno del comportamiento relacionado con la edad, un trastorno del
- 30 epilepsia, un trastorno de la personalidad, un trastorno del comportamiento relacionado con la edad, un trastorno del comportamiento asociado con la demencia, un trastorno mental orgánico, un trastorno mental en la infancia, agresividad, un trastorno mental relacionado con la edad, síndrome de fatiga crónica, adicción a fármacos, adicción al alcohol, bulimia, anorexia nerviosa o tensión premenstrual.
- 35 7. Uso, según la reivindicación 6, en el que el trastorno del sistema nervioso central es esquizofrenia.
 - 8. Uso, según la reivindicación 6, en el que el trastorno del sistema nervioso central es la adicción a fármacos o adicción al alcohol.
- 40 9. Uso, según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en el que dicha 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina es (*R*)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina.
 - 10. Uso, según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en el que dicha 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina es (*S*)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina.
 - 11. Procedimiento de preparación de una composición farmacéutica que comprende combinar 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o hidrato de la misma con al menos un portador o excipiente farmacéutico.
- 50 12. Procedimiento, según la reivindicación 11, que comprende mezclar uniformemente 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato de la misma con un líquido o un portador sólido finamente dividido, o ambos.
- 13. Procedimiento, segíun la reivindicación 11 ó 12, en el que dicha 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-55 benzazepina es (*R*)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina.
 - 14. Procedimiento, segíun la reivindicación 11 ó 12, en el que dicha 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina es (*S*)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina.
- 60 15. Uso de 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato de la misma en la fabricación de un medicamento.
 - 16. Uso, según la reivindicación 15, en el que dicha 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina es (*R*)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina.

65

45

15

- 17. Uso, según la reivindicación 15, en el que dicha 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina es (*S*)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina.
- 18. Procedimiento para la preparación de 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato de la misma, que comprende las siguientes etapas: (a) hacer reaccionar 4-clorofenetilamina:

15 o una sal de la misma con anhídrido trifluoroacético para formar N-trifluoroacetil-4-clorofenetilamina:

25 (b) hacer reaccionar dicha *N*-trifluoroacetil-4-clorofenetilamina con tetrafluoroborato de bis(piridina)yodonio (I) para formar *N*-trifluoroacetil-2-yodo-4-clorofenetilamina:

(c) hacer reaccionar dicha *N*-trifluoroacetil-2-yodo-4-clorofenetilamina con bromuro de alilo para formar *N*-alil, *N*-trifluoroacetil-2-yodo-4-clorofenetilamina:

(d) ciclar dicha *N*-alil, *N*-trifluoroacetil-2-yodo-4-clorofenetilamina para formar *N*-trifluoroacetil-8-cloro-1-metilen-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina:

(e) hidrogenar dicha *N*-trifluoroacetil-8-cloro-1-metilen-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina para formar *N*-65 trifluoroacetil-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina:

$$CI$$
 CF_3

10 y

- (f) desproteger dicha *N*-trifluoroacetil-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina para formar dicha 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o hidrato de la misma.
- 19. Procedimiento para la preparación de un compuesto seleccionado de:
- 15 (R)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina,
 - (S)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina,
 - y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, e hidratos de las mismas;
 - que comprende separar la 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina en sus enantiómeros utilizando HPLC quiral.

20

- 20. Procedimiento de determinación de la actividad agonista de 5-HT_{2C} de compuestos de ensayo *in vitro*, que comprende:
- (a) proporcionar células huésped transfectadas con ADNc de receptor 5-HT_{2C} humano en una multiplicidad de pocillos de cultivo celular;
- 25 (b) añadir un compuesto de ensayo a cada uno de dichos pocillos; y
 - (c) determinar la actividad agonista de 5-HT_{2C} de dichos compuestos de ensayo mediante la medición de la acumulación de IP₃:
 - en el que la 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina es uno de dichos compuestos de ensayo.
- 30 21. Procedimiento de determinación de la actividad de inhibición de la ingesta de alimentos de los compuestos de ensayo in vivo, que comprende:
 - (a) proporcionar una multiplicidad de ratas privadas de alimento en jaulas individuales, en el que cada una de dichas ratas privadas de alimento ha sido inyectada con un compuesto de ensayo;
 - (b) presentar cada una de dichas ratas privadas de alimento con una cantidad prepesada de alimentos; y
- 35 (c) determinar la actividad de inhibición de la ingesta de alimentos de dichos compuestos de ensayo mediante el pesado de dichos alimentos en puntos de tiempo predeterminados después de la inyección;
 - en el que la 8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina es uno de dichos compuestos de ensayo.

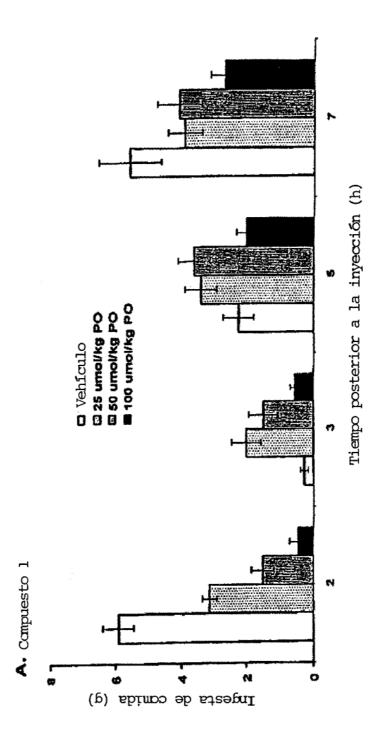


Fig. 1A

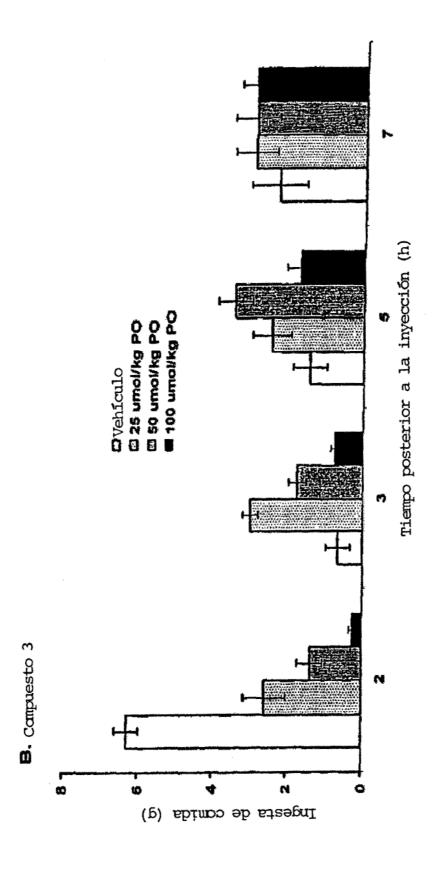


Fig. 1B

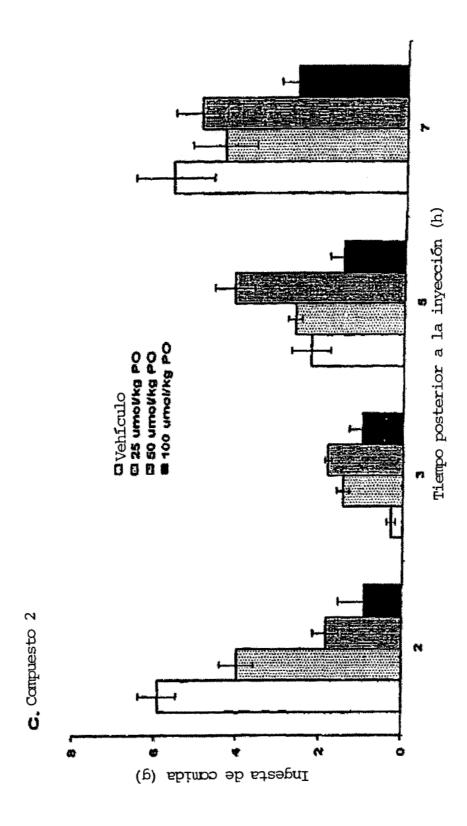


Fig. 1C

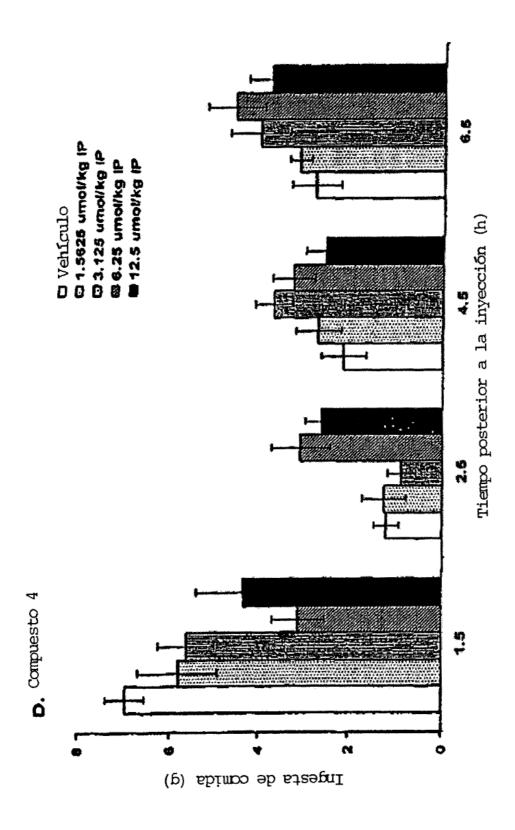


Fig. 1D

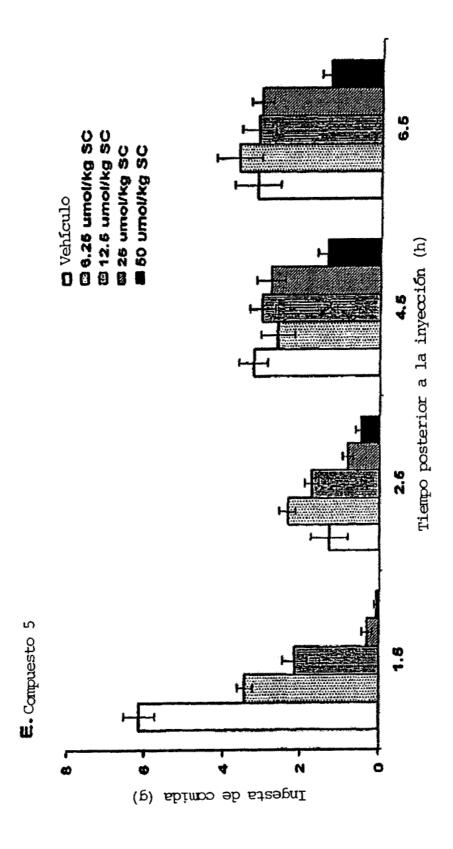


Fig. 1E

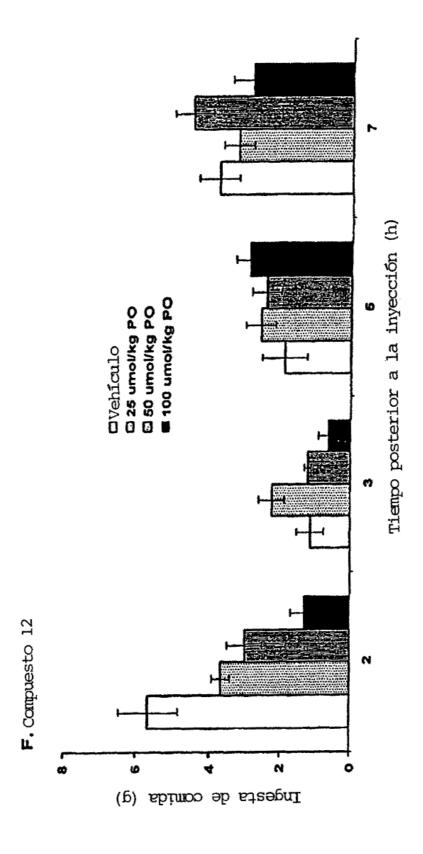


Fig. 1F

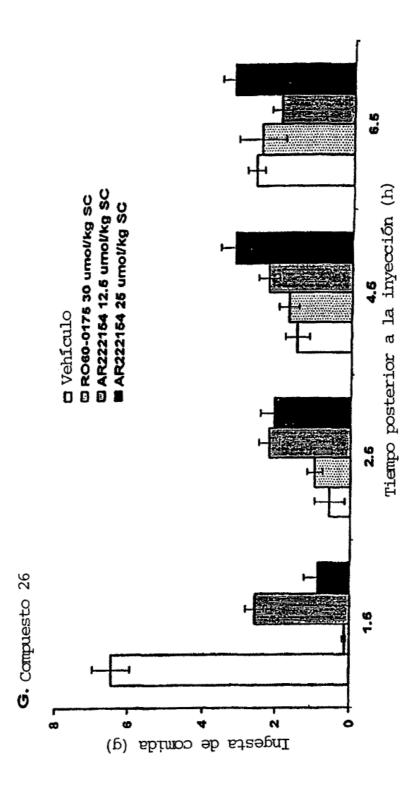


Fig. 1G