



Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

09-141201

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO

TETRAHIDROBENZAZEPINAS ARILOXI Y HETEROARILOXI-SUSTITUIDAS Y USO DE
LAS MISMAS PARA BLOQUEAR REABSORCIÓN DE NOREPINEFRINA, DOPAMINA Y SEROTONINA

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

AMR TECHNOLOGY, INC. y BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

DOMICILIO

MANCHESTER CENTER, VT, USA y PRINCETON, NJ, USA

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

74. APODERADO

22. SANTAFE DE BOGOTÀ, D.C.



No. 09-141201-00000-0000

Fecha: 2009-12-10 12:59:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 241



No. 09-141201-00000-0000

Fecha: 2009-12-10 12:59:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 333 TEMPORAL Eve:
Act. 411 PRESENTACION Folios: 241

AS: 112.611

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

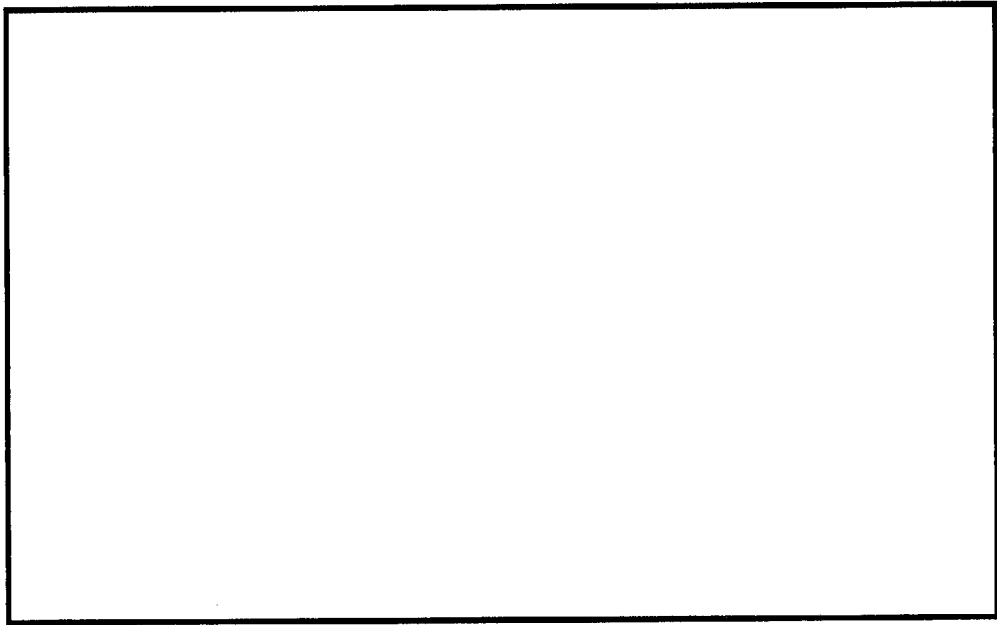
1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE	Nombre: AMR TECHNOLOGY, INC. y BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY Dirección: 5429 Main Street, P.O. Box 2587, Manchester Center, VT 05255-2587, US y Lawrenceville-Princeton Road, Princeton, NJ 08543-4000, US Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América Lugar de Constitución: Estados Unidos de América Teléfono: Fax: E-mail:		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO Dirección: Calle 70A #4 - 41 Bogotá, Colombia. Teléfono: 744-2200 Fax: 742-2200 E-mail:		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 80.410.337 TP 57492
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Shuang LIU, Yuh-lin Allen YANG, Aruna SAMBANDAM, Bruce F. MOLINO, Richard E. OLSON. Dirección: 302 Polsinelli Drive Schenectady, NY 12303 , US; 111 Van Bael Drive Slingerlands, NY 12159 , US; 64 Madison Boulevard, Apt. G Delmar, NY 12054 , US; 14 Cygnet Circle Slingerlands, NY 12159 , US; 221 Meetinghouse Lane Orange, CT 06477 , US (Respectivamente). Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. PCT/US2008/063043 Fecha 08.05.2008 Publicación Internacional No WO 2008/141082 A1 Fecha 20.11.2008			
6 Título (54): TETRAHIDROBENZAZEPINAS ARILOXI- Y HETEROARILOXI-SUSTITUIDAS Y USO DE LAS MISMAS PARA BLOQUEAR REABSORCIÓN DE NOREPINEFRINA, DOPAMINA Y SEROTONINA			
7 Clasificación Internacional (51): A61K 31/55 C07D 223/16			
8 Prioridad		(33) País de Origen	(32) Fecha
SI ☒ NO ☐		US	10.05.2007
9 Comprobante de pago No.		Fecha	
09-90.334; 09-90.415; 09-67.465; 09-90.449		10-12-2009	
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.			

10

ANEXOS

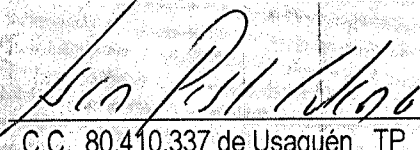
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$ 540.000
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. **Fotocopia autenticada**
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción de examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Comprobante(s) de pago de la tasa por concepto de Reivindicaciones adicionales. \$325.000.
(13*\$25.000)

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA: 

C.C. 80.410.337 de Usaquén TP 57492 del C.S.J.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-141201-00000-0000

NIT

Fecha: 2009-12-10 12:59:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 241

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 90,334
FECHA : DICIEMBRE 1 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-141201-00000-0000

Fecha: 2009-12-10 12:59:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 333 TEMPORAL Eve:
Act. 411 PRESENTACION Folios: 241

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	104946343	01/12/2009	54,850,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT :

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 90,415
FECHA : DICIEMBRE 1 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-141201-00000-0000

Fecha: 2009-12-10 12:59:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 241

12611

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-141201-00000-0000

Fecha: 2009-12-10 12:59:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 333 TEMPORAL Eve:
Act. 411 PRESENTACION Folios: 241

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRISARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	104946343	01/12/2009	54,850,000.00

**** CONCEPTO ****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			TOTAL :
			250,000.00
			250,000.00

SON: DOSCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

112611

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT :

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-141201-00000-0000

Fecha: 2009-12-10 12:59:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 241

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 67,465
FECHA : SEPTIEMBRE 9 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-141201-00000-0000

Fecha: 2009-12-10 12:59:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 333 TEMPORAL Eve:
Act. 411 PRESENTACION Folios: 241

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	92973683	09/09/2009	34,563,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	50,000.00
		TOTAL :	\$ 50,000.00

SDN: CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

112611
e

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 90,449

FECHA : DICIEMBRE 1 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-141201- -00000-0000

Fecha: 2009-12-10 12:59:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 333 TEMPORAL

Eve:

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 241

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	104946343	01/12/2009	54,850,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-07	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD 1	
		54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	25,000.00
		TOTAL :	\$ 25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
20 November 2008 (20.11.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/141082 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 31/55 (2006.01) C07D 223/16 (2006.01)

Richard, E. [US/US]; 221 Meetinghouse Lane, Orange,
CT 06477 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2008/063043

(74) Agents: EVANS, Georgia et al.; Nixon Peabody LLP -
Patent Group, 1100 Clinton Square, Rochester, NY 14604-
1792 (US).

(22) International Filing Date: 8 May 2008 (08.05.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/917,200 10 May 2007 (10.05.2007) US

(71) Applicants (for all designated States except US): AMR
TECHNOLOGY, INC. [US/US]; 5429 Main Street, P.O.
Box 2587, Manchester Center, VT 05255-2587 (US).
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US];
Lawrenceville-princeton Road, Princeton, NJ 08543-4000
(US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): LIU, Shuang
[US/US]; 302 Polsinelli Drive, Schenectady, NY 12303
(US). YANG, Yuh-lin, Allen [US/US]; 111 Van Bael
Drive, Slingerlands, NY 12159 (US). SAMBANDAM,
Aruna [IN/US]; 64 Madison Boulevard, Apt. G, Delmar,
NY 12054 (US). MOLINO, Bruce, F. [US/US]; 14
Cygnat Circle, Slingerlands, NY 12159 (US). OLSON,

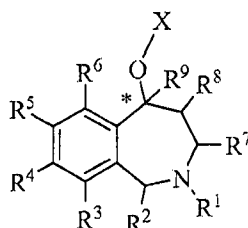
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN,
MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV,
SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,
ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

(54) Title: ARYLOXY-AND HETEROARYLOXY-SUBSTITUTED TETRAHYDROBENZAZEPINES AND USE THEREOF
TO BLOCK REUPTAKE OF NOREPINEPHRINE, DOPAMINE, AND SEROTONIN



I(A-E)

(57) Abstract: The aryloxy- and heteroaryloxy-substituted tetrahydrobenzazepine derivative compounds of the present invention are represented by formulae (I) (A-E) having the following structure where the carbon atom designated * is in the R or S configuration and the substituents X and R¹-R⁹ are as defined herein.

WO 2008/141082 A1

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
20 de Noviembre de 2008 (20.11.2008)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2008/141082 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

A61K 31/55 (2006.01) **C07D 223/16** (2006.01)

(74) Agentes: **EVANS, Georgia** et al.; Nixon Peabody LLP
-Patent Group, 1100 Clinton Square, Rochester, NY
14604-1792 (US).

(21) No. Solicitud Internacional: PCT/US2008/063043

(22) Fecha de Presentación Internacional:
8 de Mayo de 2008 (08.05.2008)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos relativos a la Prioridad:
60/917,200 10 de mayo de 2007 (10.05.2007) US

(71) Solicitante (para todos los países destinatarios con excepción de US): **AMR TECHNOLOGY, INC.** [US/US]; 5429 Main Street, P.O. Box 2587, Manchester Center, VT 05255-2587 (US). **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** [US/US]; Lawrenceville-Princeton Road, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

(72) Inventores, e

(75) Inventores/Solicitantes (para US únicamente):
LIU, Shuang [US/US]; 302 Polsinelli Drive Schenectady, NY 12303 (US). **YANG, Yuh-lin, Allen** [US/US]; 111 Van Bael Drive Slingerlands, NY 12159 (US). **SAMBANDAM, Aruna** [IN/US]; 64 Madison Boulevard, Apt. G Delmar, NY 12054 (US). **MOLINO, Bruce, F.** [US/US]; 14 Cygnet Circle Slingerlands, NY 12159 (US). **OLSON, Richard, E.** [US/US]; 221 Meetinghouse Lane Orange, CT 06477 (US).

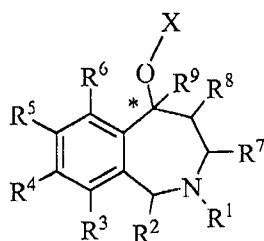
(81) Países designados (a menos que se indique lo contrario para cada clase de protección disponible):
AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Países designados (a menos que se indique lo contrario para cada clase de protección disponible):
ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

— con informe internacional de búsqueda

(54) Título: TETRAHIDROBENZAZEPINAS ARILOXI- Y HETEROARILOXI-SUSTITUIDAS Y USO DE LAS MISMAS PARA BLOQUEAR REABSORCIÓN DE NOREPINEFRINA, DOPAMINA Y SEROTONINA



I(A-E)

(57) Extracto: Los compuestos derivados de tetrahydrobenzazepina ariloxi- y heteroariloxi-sustituidos de la presente invención son representados por las formulas (I) (A-E) que tienen la siguiente estructura donde el átomo de carbono designado * está es en la configuración R o S y los sustituyentes X y R¹ -R⁹ son como se definen en la presente.

**TETRAHIDROBENZAZEPINAS ARILOXI- Y HETEROARILOXI-SUSTITUIDAS Y
USO DE LAS MISMAS PARA BLOQUEAR REABSORCION DE NOREPINEFRINA,
DOPAMINA Y SEROTONINA**

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos, composiciones, métodos para el tratamiento de varios trastornos neurológicos y psicológicos, y al uso de los compuestos en terapia de combinación. En particular, la
10 presente invención se refiere a estos compuestos, composiciones y métodos, en donde los compuestos son nuevos derivados de tetrahydrobenzazepina ariloxi-y heteroariloxi-sustituidos.

Antecedentes de la invención

15

Se sabe bien que los neurotransmisores, dopamina (DA, por sus siglas en inglés), norepinefrina (NE, por sus siglas en inglés), y serotonina (5-HT), regulan un número de procesos biológicos y que niveles reducidos de DA, NE, y 5-HT están asociados con un número de trastornos neurológicos y sus
20 manifestaciones físicas. Esfuerzo significativo se ha gastado en vislumbrar métodos para ajustar los niveles de estos neurotransmisores para producir un efecto farmacológico deseado. Prevenir la reabsorción de estos neurotransmisores en cualquier combinación de uno, dos o tres de ellos es
25 probable que sea efectivo en tratar estos trastornos.

REF.: 206834

Enfocarse en las proteínas transportadoras de dopamina (DAT, por sus siglas en inglés), transportadora de norepinefrina (NET, por sus siglas en inglés) y transportadora de serotonina (SERT, por sus siglas en inglés) ha probado ser una forma efectiva de incrementar los niveles de las monoaminas respectivas.

El metilfenidato, actualmente usado para el tratamiento de trastorno de hiperactividad por déficit de atención, se sabe que es selectivo para la inhibición de DAT. También, la patente de E.U.A. No. 5,444,070 describe inhibidores selectivos de la reabsorción de dopamina como tratamientos para mal de Parkinson, adicción o abuso de drogas, incluyendo cocaína y anfetaminas.

También se han descrito inhibidores selectivos de reabsorción de norepinefrina (NARI, por sus siglas en inglés). La patente de E.U.A. No. 6,352,986 describe métodos para tratar trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD, por sus siglas en inglés), trastornos adictivos y trastornos de uso de sustancias psicoactivas con Reboxetina. Asimismo, Atomoxetina (STRATTERA®) actualmente se comercializa como un inhibidor selectivo de reabsorción de NET para ADHD.

El uso de inhibidores selectivos de reabsorción de serotonina (SSRI, por sus siglas en inglés) ha mostrado ser efectivo para tratar trastornos depresivos. Sertralina, Citalopram, y Paroxetina son ejemplos bien conocidos de SSRIs

usados para tratar trastornos, tales como depresión, trastorno obsesivo compulsivo y ataques de pánico. Hay varias dificultades conocidas con la clase SSRI de terapéuticos, incluyendo el lento inicio de acción, efectos secundarios no
5 deseados y la existencia de un subconjunto significativo de la población que no responde a terapia con SSRI.

Inhibidores selectivos de reabsorción DAT, NET y SERT también pueden ser co-administrados entre sí o con otros fármacos. La patente de E.U.A. No. 5,532,244 describe el uso
10 de inhibidores de reabsorción de serotonina en combinación con un antagonista de serotonina 1A para el tratamiento de trastorno obsesivo-compulsivo, depresión y obesidad. El uso de un inhibidor de reabsorción de serotonina o norepinefrina en combinación con un antagonista del receptor de neurocinina-
15 1 ha sido descrito en la patente de E.U.A. No. 6,121,261 para el tratamiento de ADHD. La patente de E.U.A. No. 4,843,071 describe el uso de un inhibidor de reabsorción de norepinefrina en combinación con un precursor de norepinefrina en el tratamiento de obesidad, abuso de drogas o narcolepsia.
20 La patente de E.U.A. No. 6,596,741 describe el uso de un inhibidor de NE, DA o 5-HT ya sea con un antagonista del receptor de neurocinina-1 o un antagonista de serotonina-ID para el tratamiento de una amplia variedad de afecciones.

También es adecuado el uso de compuestos que inhiben
25 uno o más de los neurotransmisores al mismo tiempo. Las

cualidades antidepressivas del inhibidor doble de reabsorción de NET y SERT se describe en la patente europea No. EP 273658. Venlafaxina se describe en la patente de E.U.A. No. 4,535,186 como un inhibidor de reabsorción tanto de NE como de 5-HT para el tratamiento de trastornos depresivos. La patente de E.U.A. No. 6,635,675 describe el uso del inhibidor doble de reabsorción de NE y 5-HT milnacipran para el tratamiento de síndrome de fatiga crónica y síndrome de fibromialgia. Además, inhibidores dobles de reabsorción de NE y 5-HT también se describen en la patente de E.U.A. No. 6,136,083 para el tratamiento de depresión. Se reconoce también que compuestos que inhiben la reabsorción de NE, DA, y 5-HT en relaciones variables no mencionados específicamente también sería adecuado.

15 Tratar enfermedades al inhibir la reabsorción las tres monoaminas ya sea a través de terapia de combinación "inhibidores triples" puede tener beneficio clínico también. La razón para la inclusión de un componente mejorador de dopamina en terapia antidepressiva incluye déficits observados en la función dopaminérgica, el éxito de terapia de combinación con agonistas de dopamina y antidepressivos tradicionales, y una sensibilidad incrementada en receptores de dopamina debido a administración crónica de antidepressivos (Skolnick et al, *Life Sciences*, 73:3175-3179 (2003)). La

20

25 terapia de combinación con un SSRI y un inhibidor de

reabsorción de noradrenalina y dopamina ha mostrado ser más eficaz en pacientes con depresión resistente a tratamiento (Lam et al, *J. Clin. Psychiatry*, 65(3):337-340 (2004)). Otro estudio usando una combinación de un inhibidor de reabsorción de serotonina y norepinefrina con un inhibidor de reabsorción de norepinefrina y dopamina reportó una reducción significativa en síntomas depresivos en pacientes con trastorno depresivo mayor refractario quienes no habían respondido previamente a cada agente solo (Papkostas, G. L, *Depression and Anxiety*, 23:178-181 (2006)). Además, la combinación de bupropion-SR ya sea con SSRIs o inhibidores de reabsorción de norepinefrina y dopamina se encontró que inducía menos disfunción sexual que la monoterapia (Kennedy et al, *J. Clin. Psychiatry*, 63(3): 181-186 (2002)). De esta manera, la actividad inhibitoria contra la reabsorción de DA, además de la reabsorción de NE y 5-HT, se espera que proporcione un inicio de efecto antidepresivo más rápido que otros inhibidores mezclados los cuales son selectivos para NET y SERT sobre DAT. Las publicaciones Internacionales de PCT Nos. WO 03/101453 y WO 97/30997 describen una clase de compuestos que son activos contra los tres transportadores de monoamina. 1-(3,4-Diclorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano ha mostrado ser eficaz en tratar depresión en pruebas clínicas (Beer et al, *J. Clin. Pharmacol.*, 44:1360-1367 (2004)). El fármaco anti-obesidad actual ampliamente usado sibutrimina se

creo que funciona a través de la inhibición de los tres transportadores DAT, SERT y SERT (Ryan, *Pharmacotherapy of Obesity*, 245-266 (2004)).

Existe aún una gran necesidad de compuestos que bloqueen la reabsorción de norepinefrina, dopamina, y serotonina y traten varios trastornos neurológicos y psicológicos.

La presente invención está dirigida a lograr este objetivo.

10 Breve descripción de la invención

La presente invención se refiere a compuestos representados por las fórmulas I(A-E) que tienen la siguiente estructura:



I(A-E)

20 en donde:

el átomo de carbono designado * está en la configuración R o S, y

X representa un carbociclo o heterociclo monocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridilo, 2-oxo-piridin-1(2H)-

25

ilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, piranilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, y tetrazolilo, 5 sustituido opcionalmente de 1 a 4 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R^{14} , u otros carbociclos o heterociclos monocíclicos aromáticos o no aromáticos de 5 ó 6 miembros que contienen 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituidos 10 opcionalmente de 1 a 4 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R^{14} ; o

X es un carbociclo o heterociclo bicíclico [5,5]-, [6,5]-, [6,6]- o [6,7]-fusionado seleccionado del grupo que consiste en indenilo, indanilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, 15 dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzofuranilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, naftilo, tetrahidronaftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, 20 cinolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, benzo[1,2,3]triazinilo, benzo[1,2,4]triazinilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo, 4H-cromenilo, dihidrobenzocicloheptenilo, tetrahidrobenzocicloheptenilo, indolizininilo, quinolizininilo, 6aH-tieno[2,3-d]imidazolilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, 25 imidazo[1,2-a]piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo,

- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo, tieno[2,3-b]furanilo,
 tieno[2,3-b]piridinilo, tieno[3,2-b]piridinilo, furo[2,3-
 b]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo,
 furo[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-b]pirazinilo,
 5 benzo[c][1,2,5]oxadiazolilo, benzo[c][1,2,5]tiadiazolilo, 3,4-
 dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo,
 6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazinilo, 2-oxo-2,3-
 dihidrobenzo[c]oxazolilo, 3,3-dimetil-2-oxoindolinilo, 2-oxo-
 2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo,
 10 benzo[c][1,2,5]oxadiazolilo, benzo[c][1,2,5]tiadiazolilo,
 [1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinilo, y 3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-
 a]piridin-2(3H)-ilo, sustituido opcionalmente de 1 a 4 veces
 con sustituyentes como los definidos abajo en R¹⁴, u otros
 carbociclos o heterociclos bicíclicos [5,5]-, [6,5]-, [6,6]- o
 15 [6,7]-fusionados que contienen 1-5 heteroátomos seleccionados
 del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre,
 sustituidos opcionalmente de 1 a 4 veces con sustituyentes
 como los definidos abajo en R¹⁴;

R¹ es H, C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆-
 20 alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo o C₄-C₇ cicloalquilalquilo, cada
 uno de los cuales es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces
 con sustituyentes como los definidos abajo en R¹⁵;

R² es H, C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆-
 alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo o C₄-C₇ cicloalquilalquilo, cada
 25 uno de los cuales es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces

con sustituyentes como los definidos abajo en R^{15} ; o

R^2 es gem-dimetilo;

R^3 , R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, -OR¹², S(O)_nR¹³, -CN, -C(O)R¹³, -NR¹⁰R¹¹, C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alqueniilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇ cicloalquilalquilo, en donde cada uno de los C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alqueniilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇ cicloalquilalquilo es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R^{15} ; o R^3 , R^5 , y R^6 son cada uno independientemente un carbociclo o heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros, sustituido opcionalmente de 1 a 4 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R^{14} ;

R^4 es H, halógeno, -OR¹², -S(O)_nR¹³, -CN, -C(O)R¹³, -NR¹⁰R¹¹, C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alqueniilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo, o C₄-C₇ cicloalquilalquilo, en donde cada uno de los C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alqueniilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇ cicloalquilalquilo es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R^{15} ;

R^4 es un anillo bicíclico puenteado que contiene 6-12 átomos de carbono y que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el anillo bicíclico puenteado es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes

seleccionados del grupo que consiste en C_1-C_3 alquilo, $-C(O)R^{13}$ y $-S(O)_nR^{13}$; o

R^4 es fenilo, piridilo, 2-oxo-piridin-1(2H)-ilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, piranilo, furanilo, pirrolilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, indanilo, indenilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, benzo[1,2,3]triazinilo, benzo[1,2,4]triazinilo, 4H-cromenilo, indolizininilo, quinolizininilo, 6aH-tieno[2,3-d]imidazolilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinilo, tieno[2,3-b]furanilo, tieno[2,3-b]piridinilo, tieno[3,2-b]piridinilo, furo[2,3-b]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo, tieno[3,2-b]pirimidinilo, furo[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-b]pirazinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazinilo, 6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazinilo, 2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazolilo, 3,3-dimetil-2-oxoindolinilo, 2-oxo-

2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo,
benzo[c][1,2,5]oxadiazolilo, benzo[c][1,2,5]tiadiazolilo, 3,4-
dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-
[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-
5 a]pirazinilo, 3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-ilo,
2-oxooxazolidin-3-ilo, u otros carbociclos o heterociclos
monocíclicos de 5 ó 6 miembros o carbociclos o heterociclos
bicíclicos [5,5]-, [6,5]-, [6,6]- o [6,7]-fusionados que
contienen 1-5 heteroátomos seleccionados del grupo que
10 consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituido
opcionalmente de 1 a 4 veces con sustituyentes como los
definidos abajo en R¹⁴;

siempre que para los compuestos de la fórmula IA, X
sea fenilo sustituido y R⁴ sea arilo o heteroarilo monocíclico
15 o bicíclico sustituido;

siempre que para los compuestos de la fórmula IB, X
sea arilo o heteroarilo bicíclico sustituido y R⁴ sea arilo o
heteroarilo monocíclico o bicíclico sustituido;

siempre que para los compuestos de la fórmula IC, X
20 sea fenilo sustituido y R⁴ sea H, -OR¹², -S(O)_nR¹³, -C(O)R¹³, -
NR¹⁰R¹¹, -CN, halógeno o C₁-C₆ alquilo, en donde cada uno de los
C₁-C₆ alquilo es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con
sustituyentes como los definidos abajo en R¹⁵;

siempre que para los compuestos de la fórmula ID, X
25 sea arilo o heteroarilo monocíclico sustituido y R⁴ sea arilo

o heteroarilo monocíclico o bicíclico sustituido; y

siempre que para los compuestos de la fórmula IE, X sea heteroarilo monocíclico sustituido y R^4 sea arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico sustituido;

5 R^7 se selecciona del grupo que consiste en H, $-S(O)_nR^{13}$, $-C(O)R^{13}$, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 -alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo y C_4-C_7 cicloalquilalquilo, en donde cada uno del C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 -alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo y C_4-C_7 cicloalquilalquilo es
10 sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R^{15} ;

R^8 se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, $-OR^{12}$, $-S(O)_nR^{13}$, $-CN$, $-C(O)R^{13}$, $-NR^{10}R^{11}$, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 -alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo y
15 C_4-C_7 cicloalquilalquilo, en donde cada uno del C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 -alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo y C_4-C_7 cicloalquilalquilo es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R^{15} ; o

R^7 y R^8 son gem-dimetilo, con la condición de que
20 sólo uno de R^7 y R^8 sea gem-dimetilo;

R^9 es halógeno, $-OR^{12}$, $-SR^{10}$, C_1-C_6 alquilo, $-CN$ o $-NR^{10}R^{11}$, en donde cada uno de C_1-C_6 alquilo es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R^{15} ;

25 R^{10} y R^{11} se seleccionan cada uno independientemente

del grupo que consiste en H, $C(O)R^{13}$, C_1-C_6 alquilo, C_3-C_6 cicloalquilo y C_4-C_7 cicloalquilalquilo, en donde cada uno de C_1-C_6 alquilo, C_3-C_6 cicloalquilo y C_4-C_7 cicloalquilalquilo es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R^{15} ;

R^{10} y R^{11} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en fenilo, bencilo y otros heterociclos monocíclicos aromáticos de 5 ó 6 miembros, en donde cada uno del fenilo, bencilo y heterociclo monocíclico aromático de 5 ó 6 miembros es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R^{14} ;

R^{10} y R^{11} se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar un heterociclo monocíclico o bicíclico saturado o parcialmente saturado seleccionado del grupo que consiste en piperidina, pirrolidina, morfolina, tiomorfolina, [1,2]oxazinano, isoxazolidina, 2-oxopiperidina, 2-oxopirrolidina, 3-oxomorfolina, 3-oxotiomorfolina, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina, y otros heterociclos monocíclicos o bicíclicos fusionados que contienen 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, y es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente cada que se presenta del grupo que consiste en halógeno, ciano, $-OR^{12}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-S(O)_nR^{13}$, $-C(O)R^{13}$ y C_1-C_4 alquilo, en donde cada uno de C_1-C_4 alquilo es

sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R^{15} ;

R^{10} y R^{11} se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en piperazina, 2-oxopiperazinilo, 2-oxo-1,4-diazepanilo, 5-oxo-1,4-diazepanilo, 1,4-diazepano, y otros heterociclos que contienen un átomo de nitrógeno adicional en el anillo, en donde el heterociclo es sustituido opcionalmente en un carbono de anillo de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente cada que se presenta del grupo que consiste en halógeno, ciano, $-OR^{12}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-S(O)_nR^{13}$, $-C(O)R^{13}$ y C_1-C_4 alquilo, o en el átomo de nitrógeno adicional de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente cada que se presenta del grupo que consiste en $S(O)_nR^{13}$, $-C(O)R^{13}$ y C_1-C_4 alquilo, en donde cada uno de C_1-C_4 alquilo es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R^{10} ;

R^{10} y R^{11} se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en piperazina, 2-oxopiperazinilo, 2-oxo-1,4-diazepanilo, 5-oxo-1,4-diazepanilo, 1,4-diazepano, y otros heterociclos que contienen un átomo de nitrógeno adicional en el anillo, en donde el heterociclo es sustituido opcionalmente en el átomo de nitrógeno adicional con un sustituyente seleccionado independientemente cada que se presenta del grupo

que consiste en fenilo, bencilo y heterociclos aromáticos de 5 ó 6 miembros que contienen 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde cada uno del fenilo, bencilo y heterociclo de 5 y 6 miembros es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R^{14} ; o

cuando R^4 es $-NR^{10}R^{11}$ o $-C(O)NR^{10}R^{11}$, ya sea R^{10} o R^{11} es un anillo bicíclico puenteado que contiene 6-12 átomos de carbono y que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el anillo bicíclico puenteado es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en C_1-C_3 alquilo, $-C(O)R^{13}$ y $-S(O)_nR^{13}$, o ya sea R^{10} o R^{11} es un C_1-C_3 alquilo sustituido con un anillo bicíclico puenteado que contiene 6-12 átomos de carbono y que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el anillo bicíclico puenteado es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en C_1-C_3 alquilo, $-C(O)R^{13}$ y $-S(O)_nR^{13}$;

R^{12} se selecciona del grupo que consiste en H, C_1-C_4 alquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_4-C_7 cicloalquilalquilo y $-C(O)R^{13}$, en donde cada uno de C_1-C_6 alquilo, C_3-C_6 cicloalquilo y C_4-C_7 cicloalquilalquilo es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R^{15} ;

R¹³ se selecciona del grupo que consiste en H, - NR¹⁰R¹¹, C₁-C₄ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo y C₄-C₇ cicloalquilalquilo, en donde cada uno de C₁-C₆ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo y C₄-C₇ cicloalquilalquilo es sustituido
 5 opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R¹⁵; o

R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en fenilo, bencilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, heterociclos monocíclicos aromáticos de 5 ó 6
 10 miembros, y carbociclos o heterociclos bicíclicos [5,5]-, [6,5]-, [6,6]-, o [6,7]-fusionados que contienen 1-5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituido opcionalmente de 1 a 4 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R¹⁴; o

15 R¹² y R¹³ se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en piperidina, pirrolidina, piperazina, 1,4-diazepano, morfolina, tiomorfolina y otros heterociclos que contienen 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno
 20 y azufre, en donde el heterociclo es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente cada que se presenta del grupo que consiste en halógeno, ciano, -OR¹⁰, -S(O)_nR¹⁰, -C(O)R¹⁰, -NR¹⁰R¹¹ y C₁-C₄ alquilo, en donde cada uno de C₁-C₄ alquilo es sustituido
 25 opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como los

definidos abajo en R^{15} ;

n es 0, 1 ó 2;

R^{14} se selecciona independientemente cada que se presenta de un sustituyente en el grupo que consiste en
5 halógeno, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{12}$, $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{13}$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenilo, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinilo, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquilo y $\text{C}_4\text{-C}_7$ cicloalquilalquilo, en donde cada uno de $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenilo, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinilo, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquilo y $\text{C}_4\text{-C}_7$ cicloalquilalquilo es
10 sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R^{15} ; y

R^{15} se selecciona independientemente cada que se presenta de un sustituyente en el grupo que consiste en $-\text{CN}$, halógeno, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo, $-\text{OR}^{12}$, $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{13}$,
15 arilo y heteroarilo, en donde cada uno de los grupos arilo o heteroarilo es sustituido opcionalmente de 1 a 4 veces con sustituyentes como los definidos arriba en R^{14} ;

o un óxido de, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 Los resultados de investigaciones clínicas recientes con fármacos, tales como duloxetina, venlafaxina, atomoxetina, y otros que funcionan mecánicamente a través de la inhibición de reabsorción de transportadores proporcionan evidencia de que la potencia y selectividad son factores importantes que
25 llevan a fármacos con una eficacia mejorada, índice terapéutico

mejorado y utilidad para el tratamiento de nuevas indicaciones clínicas. La duloxetina, un inhibidor de reabsorción de transportadores de doble acción, es un inhibidor selectivo para la reabsorción de proteína transportadora de serotonina y proteína transportadora de norepinefrina (Sorbera et al., *Drugs of the Future*, 25(9):907-916 (2000), el cual se incorpora en la presente a manera de referencia en su totalidad) y ha sido comercializada para el tratamiento de depresión y dolor neuropático periférico diabético. En estudios clínicos, los investigadores atribuyen el efecto de la medicación en un amplio espectro de síntomas de depresión, los cuales incluyen síntomas físicos emocionales y dolorosos así como ansiedad, a su inhibición de reabsorción doble tanto de serotonina como de norepinefrina. La venlafaxina, la cual también se reporta como un inhibidor selectivo de reabsorción de serotonina y norepinefrina (clase SNRI), se ha reportado que exhibe un inicio de acción más rápido. El tardío inicio de acción ha sido una desventaja con los antidepresivos de primera generación, es decir, los inhibidores selectivos de reabsorción de serotonina de acción individual (clase SSRI). Por ejemplo, PROZAC®, el fármaco prototipo en esta clase, puede tardar cuatro semanas o más para que tenga efecto una actividad antidepresiva completa.

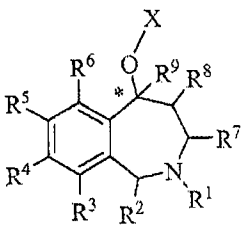
La atomoxetina (STRATTERA®), un inhibidor selectivo de reabsorción de norepinefrina, ha sido comercializada para el tratamiento de ADHD. A diferencia del RITALIN®, uno de los fármacos más comúnmente usados para el tratamiento de ADHD, la atomoxetina tiene poca o ninguna actividad en el transportador de

dopamina. Como resultado, la atomoxetina tiene la ventaja de que no se programa como una sustancia controlada porque tiene potencial mínimo para abuso de sustancia.

De una manera similar a los agentes clínicos más nuevos como atomoxetina, duloxetina y venlafaxina, los compuestos de la presente invención pueden exhibir eficacia mejorada hacia síntomas de depresión más amplios. Los compuestos de la presente invención también pueden exhibir inicio de acción más rápido en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central (SNC), tales como depresión. Además de proporcionar eficacia mejorada, los compuestos de la presente invención también pueden exhibir menos efectos secundarios indeseables. Finalmente, ya que los compuestos de la presente invención poseen un perfil de inhibición de reabsorción de transportadores diversos, se espera que sean útiles para una amplia variedad de trastornos del SNC.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a compuestos representados por las fórmulas I(A-E) que tienen la siguiente estructura:



I(A-E)

en donde:

el átomo de carbono designado * está en la

configuración R o S, y

X representa un carbociclo o heterociclo monocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridilo, 2-oxo-piridin-1(2H)-
 5 ilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, piranilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, y tetrazolilo, sustituido opcionalmente de 1 a 4 veces con sustituyentes como
 10 los definidos abajo en R¹⁴, u otros carbociclos o heterociclos monocíclicos aromáticos o no aromáticos de 5 ó 6 miembros que contienen 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituidos opcionalmente de 1 a 4 veces con sustituyentes como los
 15 definidos abajo en R¹⁴; o

X es un carbociclo o heterociclo bicíclico [5,5]-, [6,5]-, [6,6]- o [6,7]-fusionado seleccionado del grupo que consiste en indenilo, indanilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzofuranilo, indolilo,
 20 isoindolilo, indolinilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, naftilo, tetrahidronaftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo,
 25 benzo[1,2,3]triazinilo, benzo[1,2,4]triazinilo, 2,3-dihidro-

benzo[1,4]dioxinilo, 4H-cromenilo, dihidrobenzocicloheptenilo, tetrahidrobenzocicloheptenilo, indolizininilo, quinolizininilo, 6aH-tieno[2,3-d]imidazolilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, 5 [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo, tieno[2,3-b]furanilo, tieno[2,3-b]piridinilo, tieno[3,2-b]piridinilo, furo[2,3-b]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, furo[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-b]pirazinilo, benzo[c][1,2,5]oxadiazolilo, benzo[c][1,2,5]tiadiazolilo, 3,4- 10 dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, 6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazinilo, 2-oxo-2,3-dihidrobenzo[*c*]oxazolilo, 3,3-dimetil-2-oxoindolinilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, benzo[c][1,2,5]oxadiazolilo, benzo[c][1,2,5]tiadiazolilo, 15 [1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinilo, y 3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-ilo, sustituido opcionalmente de 1 a 4 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R¹⁴, u otros carbociclos o heterociclos bicíclicos [5,5]-, [6,5]-, [6,6]- o [6,7]-fusionados que contienen 1-5 heteroátomos seleccionados 20 del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituidos opcionalmente de 1 a 4 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R¹⁴;

R¹ es H, C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆-alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo o C₄-C₇ cicloalquilalquilo, cada 25 uno de los cuales es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces

con sustituyentes como los definidos abajo en R^{15} ;

R^2 es H, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo o C_4-C_7 cicloalquilalquilo, cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces

5 con sustituyentes como los definidos abajo en R^{15} ; o

R^2 es gem-dimetilo;

R^3 , R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, -OR¹², S(O)_nR¹³, -CN, -C(O)R¹³, -NR¹⁰R¹¹, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo, y C_4-C_7 cicloalquilalquilo, en donde cada uno de los C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo, y C_4-C_7 cicloalquilalquilo es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R^{15} ; o R^3 , R^5 , y

15 R^6 son cada uno independientemente un carbociclo o heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros, sustituido opcionalmente de 1 a 4 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R^{14} ;

R^4 es H, halógeno, -OR¹², -S(O)_nR¹³, -CN, -C(O)R¹³, -NR¹⁰R¹¹, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo, o C_4-C_7 cicloalquilalquilo, en donde cada uno de los C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo, y C_4-C_7 cicloalquilalquilo es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R^{15} ;

25 R^4 es un anillo bicíclico puenteado que contiene 6-

12 átomos de carbono y que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el anillo bicíclico puenteado es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en C_1-C_3 alquilo, $-C(O)R^{13}$ y $-S(O)_nR^{13}$; o

R^4 es fenilo, piridilo, 2-oxo-piridin-1(2H)-ilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, piranilo, furanilo, pirrolilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, indanilo, indenilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, benzo[1,2,3]triazinilo, benzo[1,2,4]triazinilo, 4H-cromenilo, indolizininilo, quinolizininilo, 6aH-tieno[2,3-d]imidazolilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinilo, tieno[2,3-b]furanilo, tieno[2,3-b]piridinilo, tieno[3,2-b]piridinilo, furo[2,3-b]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo, tieno[3,2-b]pirimidinilo,

furo[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-b]pirazinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazinilo, 6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazinilo, 2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazolilo, 3,3-dimetil-2-oxoindolinilo, 2-oxo-
 5 2,3-dihidro-1H-pirrólo[2,3-b]piridinilo, benzo[c][1,2,5]oxadiazolilo, benzo[c][1,2,5]tiadiazolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinilo, 3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-ilo,
 10 2-oxooxazolidin-3-ilo, u otros carbociclos o heterociclos monocíclicos de 5 ó 6 miembros o carbociclos o heterociclos bicíclicos [5,5]-, [6,5]-, [6,6]- o [6,7]-fusionados que contienen 1-5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituido
 15 opcionalmente de 1 a 4 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R¹⁴;

siempre que para los compuestos de la fórmula IA, X sea fenilo sustituido y R⁴ sea arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico sustituido;

20 siempre que para los compuestos de la fórmula IB, X sea arilo o heteroarilo bicíclico sustituido y R⁴ sea arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico sustituido;

siempre que para los compuestos de la fórmula IC, X sea fenilo sustituido y R⁴ sea H, -OR¹², -S(O)_nR¹³, -C(O)R¹³, -
 25 NR¹⁰R¹¹, -CN, halógeno o C₁-C₆ alquilo, en donde cada uno de los

C₁-C₆ alquilo es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R¹⁵;

siempre que para los compuestos de la fórmula ID, X sea arilo o heteroarilo monocíclico sustituido y R⁴ sea arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico sustituido; y

siempre que para los compuestos de la fórmula IE, X sea heteroarilo monocíclico sustituido y R⁴ sea arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico sustituido;

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en H, -S(O)_nR¹³, -C(O)R¹³, C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenoilo, C₂-C₆-alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo y C₄-C₇ cicloalquilalquilo, en donde cada uno del C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenoilo, C₂-C₆-alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo y C₄-C₇ cicloalquilalquilo es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R¹⁵;

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, -OR¹², -S(O)_nR¹³, -CN, -C(O)R¹³, -NR¹⁰R¹¹, C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenoilo, C₂-C₆-alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo y C₄-C₇ cicloalquilalquilo, en donde cada uno del C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenoilo, C₂-C₆-alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo y C₄-C₇ cicloalquilalquilo es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R¹⁵; o

R⁷ y R⁸ son gem-dimetilo, con la condición de que sólo uno de R⁷ y R⁸ sea gem-dimetilo;

R⁹ es halógeno, -OR¹², -SR¹⁰, C₁-C₆ alquilo, -CN o -

NR¹⁰R¹¹, en donde cada uno de C₁-C₆ alquilo es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R¹⁵;

5 R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, C(O)R¹³, C₁-C₆ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo y C₄-C₇ cicloalquilalquilo, en donde cada uno de C₁-C₆ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo y C₄-C₇ cicloalquilalquilo es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R¹⁵;

10 R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en fenilo, bencilo y otros heterociclos monocíclicos aromáticos de 5 ó 6 miembros, en donde cada uno del fenilo, bencilo y heterociclo monocíclico aromático de 5 ó 6 miembros es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con
15 sustituyentes como los definidos abajo en R¹⁴;

R¹⁰ y R¹¹ se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar un heterociclo monocíclico o bicíclico saturado o parcialmente saturado seleccionado del grupo que consiste en piperidina, pirrolidina, morfolina, tiomorfolina, [1,2]oxazinano, isoxazolidina, 2-oxopiperidina, 2-oxopirrolidina, 3-oxomorfolina, 3-oxotiomorfolina, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina, 5,6,7,8-tetrahydro-
20 [1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina, y otros heterociclos monocíclicos o bicíclicos fusionados que contienen 1-4
25 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, y

es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente cada que se presenta del grupo que consiste en halógeno, ciano, $-OR^{12}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-S(O)_nR^{13}$, $-C(O)R^{13}$ y C_1-C_4 alquilo, en donde cada uno de C_1-C_4 alquilo es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R^{15} ;

R^{10} y R^{11} se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en piperazina, 2-oxopiperazinilo, 2-oxo-1,4-diazepanilo, 5-oxo-1,4-diazepanilo, 1,4-diazepano, y otros heterociclos que contienen un átomo de nitrógeno adicional en el anillo, en donde el heterociclo es sustituido opcionalmente en un carbono de anillo de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente cada que se presenta del grupo que consiste en halógeno, ciano, $-OR^{12}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-S(O)_nR^{13}$, $-C(O)R^{13}$ y C_1-C_4 alquilo, o en el átomo de nitrógeno adicional de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente cada que se presenta del grupo que consiste en $S(O)_nR^{13}$, $-C(O)R^{13}$ y C_1-C_4 alquilo, en donde cada uno de C_1-C_4 alquilo es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R^{15} ;

R^{10} y R^{11} se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en piperazina, 2-oxopiperazinilo, 2-oxo-1,4-diazepanilo, 5-oxo-1,4-diazepanilo, 1,4-diazepano, y otros

heterociclos que contienen un átomo de nitrógeno adicional en el anillo, en donde el heterociclo es sustituido opcionalmente en el átomo de nitrógeno adicional con un sustituyente seleccionado independientemente cada que se presenta del grupo

5 que consiste en fenilo, bencilo y heterociclos aromáticos de 5 ó 6 miembros que contienen 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde cada uno del fenilo, bencilo y heterociclo de 5 y 6 miembros es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes

10 como los definidos abajo en R^{14} ; o

cuando R^4 es $-NR^{10}R^{11}$ o $-C(O)NR^{10}R^{11}$, ya sea R^{10} o R^{11} es un anillo bicíclico puenteado que contiene 6-12 átomos de carbono y que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y

15 azufre, en donde el anillo bicíclico puenteado es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en C_1-C_3 alquilo, $-C(O)R^{13}$ y $-S(O)_nR^{13}$, o ya sea R^{10} o R^{11} es un C_1-C_3 alquilo sustituido con un anillo bicíclico puenteado que contiene 6-12 átomos de carbono y que

20 contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el anillo bicíclico puenteado es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en C_1-C_3 alquilo, $-C(O)R^{13}$ y $-S(O)_nR^{13}$;

25 R^{12} se selecciona del grupo que consiste en H, C_1-C_4

7
3

alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₄-C₇ cicloalquilalquilo y -C(O)R¹³, en donde cada uno de C₁-C₆ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo y C₄-C₇ cicloalquilalquilo es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R¹⁵;

5 R¹³ se selecciona del grupo que consiste en H, -NR¹⁰R¹¹, C₁-C₄ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo y C₄-C₇ cicloalquilalquilo, en donde cada uno de C₁-C₆ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo y C₄-C₇ cicloalquilalquilo es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como los
10 definidos abajo en R¹⁵; o

 R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en fenilo, bencilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, heterociclos monocíclicos aromáticos de 5 ó 6 miembros, y carbociclos o heterociclos bicíclicos [5,5]-, [6,5]-, [6,6]-, o [6,7]-fusionados que contienen 1-5
15 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituido opcionalmente de 1 a 4 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R¹⁴; o

 R¹² y R¹³ se toman juntos con el nitrógeno al cual
20 están unidos para formar un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en piperidina, pirrolidina, piperazina, 1,4-diazepano, morfolina, tiomorfolina y otros heterociclos que contienen 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el heterociclo es sustituido opcionalmente
25 de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado

8
B

independientemente cada que se presenta del grupo que consiste en halógeno, ciano, $-OR^{10}$, $-S(O)_nR^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$ y C_1-C_4 alquilo, en donde cada uno de C_1-C_4 alquilo es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como los
5 definidos abajo en R^{15} ;

n es 0, 1 ó 2;

R^{14} se selecciona independientemente cada que se presenta de un sustituyente en el grupo que consiste en halógeno, $-NO_2$, $-OR^{12}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}C(O)_2R^{13}$, $-NR^{12}C(O)NR^{12}R^{13}$, $-S(O)_nR^{13}$, $-CN$, $-C(O)R^{13}$, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo y C_4-C_7 cicloalquilalquilo, en donde cada uno de C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo y C_4-C_7 cicloalquilalquilo es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como
10 los definidos abajo en R^{15} ; y

R^{15} se selecciona independientemente cada que se presenta de un sustituyente en el grupo que consiste en $-CN$, halógeno, $-C(O)R^{13}$, C_1-C_3 alquilo, $-OR^{12}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-S(O)_nR^{13}$, arilo y heteroarilo, en donde cada uno de los grupos arilo o
20 heteroarilo es sustituido opcionalmente de 1 a 4 veces con sustituyentes como los definidos arriba en R^{14} ;

o un óxido de, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Según se usan arriba, y a lo largo de la descripción
25 de la invención, los siguientes términos, a menos que se

2
3

indique lo contrario, se entenderá que tienen los siguientes significados.

El término "carbociclo monocíclico" significa un sistema de anillos monocíclicos de 5 a aproximadamente 8 átomos de carbono de anillo, de preferencia 5 ó 6. El anillo es no aromático, pero puede contener uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Los carbociclos monocíclicos representativos incluyen ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, y similares.

El término "heterociclo monocíclico " significa un sistema de anillos monocíclicos que consiste en aproximadamente 5 a 8 átomos de anillo, de preferencia 5 o 6, en el cual uno o más de los átomos en el sistema de anillos es/son elemento(s) que no son carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno, o azufre. El prefijo aza, oxa o tio antes del heterociclo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, está presente como un átomo de anillo. Un átomo de nitrógeno de un heteroarilo es oxidado opcionalmente al N-óxido correspondiente. El anillo es no aromático, pero puede ser fusionado a un anillo aromático. Los heterociclos monocíclicos representativos incluyen pirrolidina, piperidina, piperazina, y similares.

El término "carbociclo monocíclico aromático" significa un sistema de anillos monocíclicos de 5 a aproximadamente 8 átomos de carbono de anillo, de preferencia

6. El anillo es aromático. Los carbociclos monocíclicos representativos incluyen fenilo, y similares.

El término "heterociclo monocíclico aromático" significa un sistema de anillos monocíclicos que consiste en
5 aproximadamente 5 a 8 átomos de anillo, de preferencia 5 o 6, en el cual uno o más de los átomos en el sistema de anillos es/son elemento(s) que no son carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno, o azufre. El prefijo aza, oxa o tio antes del heterociclo significa que al menos un átomo de nitrógeno,
10 oxígeno, o azufre, respectivamente, está presente como un átomo de anillo. Un átomo de nitrógeno de un heteroarilo es oxidado opcionalmente al N-óxido correspondiente. El anillo es aromático. Los heterociclos monocíclicos aromáticos representativos incluyen pirrol, piridina, oxazol, tiazol y
15 similares. Para análogos de lactama de "heterociclos monocíclicos aromáticos" tales como piridin-2(1H)-ona, piridazin-3(2H)-ona, y similares, cuando estos análogos de lactama son conectados estructuralmente a través del átomo de nitrógeno adyacente al carbonilo de lactama, estos análogos de
20 lactama de heterociclos monocíclicos aromáticos se consideran como "heterociclos monocíclicos aromáticos" de acuerdo con la presente invención.

El término "carbociclo bicíclico fusionado " significa un sistema de anillos bicíclicos que consiste en
25 aproximadamente 8 a 11 átomos de carbono de anillo,

preferiblemente 9 ó 10. Uno o ambos de los anillos es/son aromáticos. Los carbociclos bicíclicos fusionados representativos incluyen indenilo, indanilo, naftilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, benzocicloheptenilo, dihidrobenzocicloheptenilo, tetrahidrobenzocicloheptenilo, y similares.

El término "heterociclo bicíclico fusionado" significa un sistema de anillos bicíclicos que consiste en aproximadamente 8 a 13 átomos de anillo, de preferencia 9 ó 10, en el cual uno o más de los átomos en el sistema de anillos es/son elemento(s) que no son carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno, o azufre. El prefijo aza, oxa, o tio antes del heterociclo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, está presente como un átomo de anillo. Un átomo de nitrógeno de un heteroarilo es oxidado opcionalmente al N-óxido correspondiente. Uno ambos de los anillos es/son aromáticos. Los heterociclos bicíclicos fusionados representativos incluyen benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, benzoimidazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinilo, tieno[2,3-b]piridinilo,

tieno[3,2-*b*]piridinilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, cromenilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzofuranilo, indolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 4*H*-quinolizínilo, 9*aH*-quinolizínilo, quinazolinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, benzo[1,2,3]triazinilo, benzo[1,2,4]triazinilo, y similares. Para análogos de lactama de "heterociclos bicíclicos fusionados" tales como [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3(2*H*)-ona, y similares, cuando estos análogos de lactamas son conectados estructuralmente a través del átomo de nitrógeno adyacente al carbonilo de lactams, estos análogos de lactama de heterociclos monocíclicos aromáticos se consideran como "heterociclos bicíclicos fusionados" de acuerdo con la presente invención.

El término "anillo bicíclico puenteado" significa un anillo bicíclico puenteado que contiene 6-12 átomos de carbono y que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre. Los anillos bicíclicos puenteados representativos incluyen quinuclidina, 9-azabicyclo[3.3.1]nonano, 7-azabicyclo[2.2.1]heptano, 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octano, y similares.

El término "alquilo" significa un grupo hidrocarburo alifático que puede ser recto o ramificado y tener alrededor de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior

tales como metilo, etilo o propilo son fijados a una cadena alquilo lineal. Los grupos alquilo representativos incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, y 3-pentilo.

5 El término "alquenilo" significa un grupo hidrocarburo alifático que contiene un doble enlace carbono-carbono y el cual puede ser recto o ramificado y tener 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquenilo que se prefieren tienen 2 a aproximadamente 4 átomos
10 de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo están fijados a una cadena alquenilo lineal. Los grupos alquenilo representativos incluyen etenilo, propenilo, *n*-butenilo, e *i*-butenilo.

15 El término "alquinilo" significa un grupo hidrocarburo alifático que contiene un triple enlace carbono-carbono y el cual puede ser recto o ramificado y tener 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquinilo que se prefieren tienen 2 a aproximadamente 4 átomos
20 de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupo alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo están fijados a una cadena alquinilo lineal. Los grupos alquinilo representativos incluyen etinilo, propinilo, *n*-butinilo, 2-butinilo, 3-metilbutinilo, y *n*-pentinilo.

25 El término "cicloalquilo" significa un sistema de

anillos mono- o multicíclico no aromático de alrededor de 3 a aproximadamente 7 átomos de carbono, preferiblemente alrededor de 5 a aproximadamente 7 átomos de carbono. Cicloalquilo monocíclico representativos incluyen ciclopentilo, 5 ciclohexilo, cicloheptilo, y similares.

El término "cicloalquilalquilo" significa un grupo cicloalquil-alquilo-en el cual el cicloalquilo y alquilo son como se definen en la presente. Los grupos cicloalquilalquilo representativos incluyen ciclopropilmetilo y 10 ciclopentilmetilo.

El término "arilo" significa un sistema de anillos monocíclico o multicíclico aromático de 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono, preferiblemente de 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Los grupos arilo representativos incluyen 15 fenilo y naftilo.

El término "heteroarilo" significa un sistema de anillos monocíclico o multicíclico aromático de 6 a aproximadamente 14 átomos de anillo, preferiblemente de 6 a aproximadamente 10 átomos de anillo, en el cual uno o más de 20 los átomos en el sistema de anillos es/son elemento(s) que no son carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre. Los grupos heteroarilo representativos incluyen piridinilo, piridazinilo y quinolinilo.

El término "alcoxi" significa un grupo alquil-O- en 25 donde el grupo alquilo es como se describe en la presente.

Los grupos alcoxi representativos incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *i*-propoxi, *n*-butoxi y heptoxi.

El término "halo" o "halógeno" significa fluoro, cloro, bromo o yodo.

5 El término "haloalquilo" significa alquilo tanto ramificado como de cadena recta sustituido con 1 o más halógenos, en donde el grupo alquilo es como se describe en la presente.

El término "haloalcoxi" significa un grupo alcoxi de
10 C₁₋₄ sustituido por al menos un átomo de halógeno, en donde el grupo alcoxi es como se describe en la presente.

El término "sustituido" o "sustitución" de un átomo significa que uno o más átomos de hidrógeno o designados es reemplazado con una selección del grupo indicado, siempre y
15 cuando la valencia normal del átomo designado no sea excedida. Los átomos "no sustituidos" portan todos los átomos de hidrógeno regidos por su valencia. Cuando un sustituyente es ceto (i.e., =O), entonces 2 hidrógenos en el átomo son reemplazados. Combinaciones de sustituyentes y/o variables
20 son permisible sólo si esta combinación da como resultado compuestos estables; por "compuesto estable " o "estructura estable " se intenta decir un compuesto que es suficientemente robusto como para sobrevivir el aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y de su
25 formulación en un agente terapéutico eficaz.

El término "compuestos de la invención", y expresiones equivalentes, intenta abarcar compuestos de las fórmulas generales 1(A-E), como los descritos anteriormente en la presente, expresión que incluye los profármacos, las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos, por ejemplo, hidratos, donde el contexto lo permita. De manera similar, la referencia a intermediarios, ya sea que ellos mismos sean o no reclamados, intenta abarcar sus sales y solvatos, donde el contexto así lo permita. Por motivos de claridad, instancias particulares cuando el contexto así lo permita son algunas veces indicadas en el texto, pero estas instancias son puramente ilustrativas y no se intenta excluir otras instancias cuando el contexto así lo permita.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" significa las sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos no tóxicos, y sales de adición con bases, de los compuestos de la presente invención. Las sales pueden ser preparadas *in situ* durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos. En particular, se pueden preparar sales de adición con ácidos al hacer reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y aislando la sal así formada. Las sales de adición con ácidos representativas incluyen las sales bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato,

estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactiobionato, sulfamatos, malonatos, salicilatos, propionatos, metilen-bis-
5 b-hidroxinaftoatos, gentisatos, isetionatos, di-p-toluoiltartratos, metan-sulfonatos, etansulfonatos, bencensulfonatos, p-toluensulfonatos, ciclohexilsulfamatos y quinatoslaurilsulfonato y similares. (Véase, por ejemplo Berge et al., *J Farm Sci*, 66:1-sup.19 (1977) y *Remington's*
10 *Farmaceutical Sciences*, 17ta ed., p. 1418, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985), los cuales se incorporan en la presente a manera de referencia en su totalidad). Las sales de adición con bases también se pueden preparar al hacer reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma
15 ácida con una base orgánica o inorgánica adecuada y aislando la sal así formada. Las sales de adición con bases incluyen las sales metálicas y de amina farmacéuticamente aceptables. Las sales metálicas adecuadas incluyen las sales sodio, potasio, calcio, bario, zinc, magnesio, y aluminio. Se
20 prefieren las sales sodio y potasio. Las sales de adición con bases inorgánicas se preparan de bases metálicas que incluyen hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de aluminio, hidróxido de litio, hidróxido de magnesio, hidróxido de zinc. Las sales de
25 adición con bases de amina adecuadas se preparan a partir de

aminas que tienen suficiente basicidad para formar una sal estable, e incluyen de preferencia las siguientes aminas que se usan frecuentemente en química medicinal debido a su baja toxicidad y aceptabilidad para uso médico: amoníaco, 5 etilendiamina, N-metil-glucamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, dietanolamina, procaína, N-bencilfenetilamina, dietilamina, piperazina, tris(hidroximetil)-aminometano, hidróxido de tetrametilamonio, trietilamina, dibencilamina, efenamina, 10 deshidroabietilamina, N-etilpiperidina, bencilamina, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, aminoácidos básicos, por ejemplo, lisina y arginina, y dicitclohexilamina, y similares.

El término "profármacos farmacéuticamente 15 aceptables" según se usa en la presente significa los profármacos de los compuestos útiles de acuerdo con la presente invención los cuales son, dentro del alcance de juicio médico correcto, adecuados para usarse en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores con toxicidad 20 toxicidad excesiva, junto con una relación beneficio/riesgo razonable, y efectivos para su uso deseado, así como las formas zwitteriónicas, cuando sea posible, de los compuestos de la invención. el término "profármaco" significa compuestos que son rápidamente transformados in vivo para producir el 25 compuesto de origen de la fórmula anterior, por ejemplo

27

mediante hidrólisis en sangre. Los grupos funcionales que pueden ser rápidamente transformados, mediante corte metabólico, forman *in vivo* una clase de grupos reactivos con el grupo carboxilo de los compuestos de esta invención

5 incluyen, pero no están limitados a grupos tales como alcanilo (tal como acetilo, propionilo, butirilo, y similares), aroilo sustituido y no sustituido (tales como benzoilo y benzoilo sustituido), alcoxicarbonilo (tales como etoxycarbonilo), trialkilsililo (tales como trimetil-y

10 trietilsililo), monoésteres formados con ácidos dicarboxílicos (tales como succinilo), y similares. Debido a la facilidad con la cual los grupos metabólicamente cortables de acuerdo con esta invención son cortados *in vivo*, los compuestos que portan esos grupos actúan como profármacos. Los compuestos

15 que portan los grupos metabólicamente cortables tienen la ventaja de que pueden exhibir biodisponibilidad mejorada como un resultado de solubilidad y/o velocidad de absorción conferida en el compuesto de origen en virtud de la presencia del grupo metabólicamente cortable. Una descripción detallada

20 de profármacos se proporciona en los siguientes: Bundgaard, ed., *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985); Widder et al, *Methods in Enzymology*, ed., Academic Press, 42:309-396 (1985); "Design and Applications of Prodrugs," Krogsgaard-Larsen, ed., *A Textbook of Drug Design and Development*, Capítulo 5:113-191

25 (1991); Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8:1-38

(1992); Bundgaard et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77:285 (1988); Nakeya et al., *Chem Farm Bull*, 32:692 (1984); Higuchi, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems" Roche, ed., A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, y "Bioreversible Carriers in Drug Design" American Farmaceutical Association y Pergamon Press (1987), los cuales se incorporan en la presente a manera de referencia en su totalidad. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no están limitados a, derivados acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales alcohol y amina en los compuestos de la invención.

El término "cantidades terapéuticamente efectivas" intenta describir una cantidad de compuesto de la presente invención efectiva para incrementar los niveles de serotonina, norepinefrina o dopamina en la sinapsis y producir así el efecto terapéutico deseado. Estas cantidades varían generalmente de acuerdo con un número de factores dentro de la previsión de personas ordinariamente capacitadas dada la descripción proporcionada en la presente para determinar y equivaler. Estos incluyen, sin limitación: el sujeto particular, así como su edad, peso, estatura, condición física general e historial médico, el compuesto particular usado, así como el vehículo en el cual se formula y la ruta de administración seleccionada para éste; y la naturaleza y severidad de la afección que esté siendo tratada.

El término "composición farmacéutica" significa una

composición que comprende compuestos de las fórmulas 1(A-E) y al menos un componente seleccionado del grupo que consiste en portadores, diluyentes, adyuvantes, excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes conservadores, cargas, agentes desintegrantes, agente humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antimicóticos, agentes lubricantes y agentes de suministro, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y formas de dosis. Ejemplos de agentes de suspensión incluyen los alcoholes isostearílicos etoxilados, ésteres de polioxietilen sorbitol y sorbitan, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, o mezclas de estas sustancias. La prevención de la acción de microorganismos puede asegurarse por varios agentes antibacterianos y antimicóticos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede ser ocasionada por el uso de agentes que retrasen la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina. Ejemplos de portadores, diluyentes, solventes y vehículos adecuados incluyen agua, etanol polioles, mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales

22

(tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Ejemplos de excipientes incluyen lactosa, azúcar de leche, citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicálcico. Ejemplos de agentes dispersantes
5 incluyen almidón, ácidos alginicos y ciertos silicatos complejos. Ejemplos de lubricantes incluyen estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio, talco, así como polietilenglicoles de alto peso molecular.

El término "farmacéuticamente aceptable" significa
10 que es, dentro del alcance de juicio médico sano, adecuado para usarse en contacto con las células de humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica excesivas y similares, y son junto con una relación beneficio/riesgo razonable.

15 El término "formas de dosis farmacéuticamente aceptables" significa formas del dosis del compuesto de la invención, e incluye, por ejemplo, comprimidos, grageas, polvos, elixires, jarabes, preparaciones líquidas, incluyendo suspensiones, sprays, inhalantes, comprimidos, pastillas,
20 emulsiones, soluciones, gránulos, cápsulas y supositorios, así como preparaciones líquidas para inyecciones, incluyendo preparaciones de liposomas. Las técnicas y formulaciones pueden encontrarse generalmente en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17a ed., Easton, Pa., Mack Publishing Company
25 (1985), la cual se incorpora en la presente a manera de

referencia en su totalidad.

Una modalidad de la presente invención se refiere al compuesto de la fórmula (IA), en donde X es fenilo sustituido y R^4 es arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico sustituido.

Otra modalidad de la presente invención se refiere al compuesto de la fórmula (IB), en donde X es arilo o heteroarilo bicíclico sustituido y R^4 es arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico sustituido.

Otra modalidad de la presente invención se refiere al compuesto de la fórmula (IC), en donde X es fenilo sustituido y R^4 es H, $-OR^{12}$, $-S(O)_nR^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-CN$, halógeno y C_1-C_6 alquilo, en donde cada uno de los C_1-C_6 alquilo es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R^{15} .

Otra modalidad de la presente invención se refiere al compuesto de la fórmula (ID), en donde X es arilo o heteroarilo bicíclico sustituido y R^4 es H, $-OR^{12}$, $-S(O)_nR^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-CN$, halógeno y C_1-C_6 alquilo, en donde cada uno de los C_1-C_6 alquilo es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R^{15} .

Otra modalidad de la presente invención se refiere al compuesto de la fórmula (IE), en donde X es heteroarilo monocíclico sustituido y R^4 es arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico.

Otra modalidad de la presente invención se refiere al compuesto de las fórmulas I(A-E) en donde:

X es fenilo, sustituido opcionalmente de 1 a 4 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R¹⁴;

5 R¹ es H, metilo, etilo o isopropilo;

R² es H, metilo o gem-dimetilo;

R³ es H, metilo, hidroxilo, metoxi, fluoro, cloro, ciano, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi;

R⁴ es H, halógeno, -OR¹², -S(O)_nR¹³, -CN, -NR¹⁰R¹¹, -
10 C(O)R¹⁵, C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo o C₄-C₇ cicloalquilalquilo, en donde cada uno de los C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo y C₄-C₇ cicloalquilalquilo es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como los
15 definidos abajo en R¹⁵; o

R⁴ es un anillo bicíclico puenteado que contiene 6-12 átomos de carbono y que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el anillo bicíclico puenteado es
20 sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en C₁-C₃ alquilo, -C(O)R¹³ y -S(O)_nR¹³;

R⁵ es H, fluoro, cloro, metilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo o metoxi;

25 R⁶ es H, fluoro, cloro, metilo, trifluorometilo,

5
difluorometoxi, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo o metoxi;

R^7 es H, gem-dimetilo o C_1-C_4 alquilo, en donde cada uno de los C_1-C_4 alquilo es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R^{15} ;

5 R^8 es H, hidroxilo, fluoro, cloro, metilo, C_1-C_3 alquilo sustituido opcionalmente con hidroxilo o amino, o amino sustituido opcionalmente con C_1-C_3 alquilo;

R^9 es H, fluoro, cloro, metilo, hidroxilo o ciano;

R^{14} se selecciona independientemente cada que se
10 presenta de un sustituyente en el grupo que consiste en halógeno, $-NO_2$, $-OR^{12}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}C(O)_2R^{13}$, $-NR^{12}C(O)NR^{12}R^{13}$, $-S(O)_nR^{13}$, $-CN$, $-C(O)R^{13}$, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo y C_4-C_7 cicloalquilalquilo, en donde cada uno de C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6
15 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo y C_4-C_7 cicloalquilalquilo es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R^{15} ; y

R^{15} se selecciona independientemente cada que se presenta de un sustituyente en el grupo que consiste en $-CN$,
20 halógeno, $-C(O)R^{13}$, C_1-C_3 alquilo, $-OR^{12}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-S(O)_nR^{13}$, arilo y heteroarilo, en donde cada uno de los grupos arilo o heteroarilo es sustituido opcionalmente de 1 a 4 veces con sustituyentes como los definidos arriba en R^{14} .

Otra modalidad de la presente invención se refiere
25 al compuesto de las fórmulas I(A-E) en donde:

X es fenilo, sustituido opcionalmente de 1 a 4 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R¹⁴;

R¹ es H, metilo, etilo, o isopropilo;

R² es H, metilo, o gem-dimetilo;

5 R³ es H, metilo, hidroxilo, metoxi, fluoro, cloro, ciano, trifluorometilo, o trifluorometoxi;

R⁴ es fenilo, piridilo, 2-oxo-piridin-1(2H)-ilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, piranilo, furanilo, pirrolilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, 10 oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, indanilo, indenilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolinilo, dihidrobenzo furanilo, dihidrobenzotiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, 15 benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, benzo[1,2,3]triazinilo, benzo[1,2,4]triazinilo, 4H-cromenilo, indolizininilo, 20 quinolizininilo, 6aH-tieno[2,3-d]imidazolilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinilo, tieno[2,3-b]furanilo, tieno[2,3-b]piridinilo, tieno[3,2-b]piridinilo, furo[2,3- 25 b]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo, tieno[3,2-b]pirimidinilo,

7-6

furo[3,2-*d*]pirimidinilo, tieno[2,3-*b*]pirazinilo, imidazo[1,2-*a*]pirazinilo, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazinilo, 6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazinilo, 2-oxo-2,3-dihidrobenzo[*d*]oxazolilo, 3,3-dimetil-2-oxoindolinilo, 2-oxo-
5 2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, benzo[*c*][1,2,5]oxadiazolilo, benzo[*c*][1,2,5]tiadiazolilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazinilo, 3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-2(3*H*)-ilo,
10 oxooxazolidin-3-ilo, u otros carbociclos o heterociclos monocíclicos de 5 ó 6 miembros o carbociclos o heterociclos bicíclicos [5,5]-, [6,5]-, [6,6]-, o [6,7]-fusionados que contienen 1-5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituido
15 opcionalmente de 1 a 4 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R¹⁴;

R⁵ es H, fluoro, cloro, metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo o metoxi;

R⁶ es H, fluoro, cloro, metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo o metoxi;
20

R⁷ es H, gem-dimetilo o C₁-C₄ alquilo, en donde cada uno de los C₁-C₄ alquilo es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R¹⁵;

R⁸ es H, hidroxilo, fluoro, cloro, metilo, C₁-C₃ alquilo sustituido opcionalmente con hidroxilo o amino, o
25

8
7

amino sustituido opcionalmente con C₁-C₃ alquilo;

R⁹ es H, fluoro, cloro, metilo, hidroxilo o ciano;

R¹⁴ se selecciona independientemente cada que se presenta de un sustituyente en el grupo que consiste en
5 halógeno, -NO₂, -OR¹², -NR¹⁰R¹¹, -NR¹²C(O)₂R¹³, -NR¹²C(O)NR¹²R¹³, -S(O)_nR¹³, -CN, -C(O)R¹³, C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo y C₄-C₇ cicloalquilalquilo, en donde cada uno de C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo y C₄-C₇ cicloalquilalquilo es
10 sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R¹⁵; y

R¹⁵ se selecciona independientemente cada que se presenta de un sustituyente en el grupo que consiste en -CN, halógeno, -C(O)R¹³, C₁-C₃ alquilo, -OR¹², -NR¹⁰R¹¹, -S(O)_nR¹³,
15 arilo y heteroarilo, en donde cada uno de los grupos arilo o heteroarilo es sustituido opcionalmente de 1 a 4 veces con sustituyentes como los definidos arriba en R¹⁴.

Otra modalidad de la presente invención se refiere al compuesto de las fórmulas I(A-E) en donde:

20 X representa un heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en piridilo, 2-oxo-piridin-1(2H)-ilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, piranilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo,
25 imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, y

tetrazolilo, sustituido opcionalmente de 1 a 4 veces con
sustituyentes como los definidos abajo en R^{14} , u otros
carbociclos o heterociclos monocíclicos aromáticos o no
aromáticos de 5 ó 6 miembros que contienen 1-4 heteroátomos
5 seleccionado del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y
azufre, sustituido opcionalmente de 1 a 4 veces con
sustituyentes como los definidos abajo en R^{14} ; o

X, en los compuestos representados por la fórmula
(I), es un alquileo o alquino, sustituido opcionalmente de 1
10 a 4 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R^{15} ;

R^1 es H, metilo, etilo o isopropilo;

R^2 es H, metilo o gem-dimetilo;

R^3 es H, metilo, hidroxilo, metoxi, fluoro, cloro,
ciano, trifluorometilo, o trifluorometoxi;

15 R^4 es H, halógeno, $-OR^{12}$, $-S(O)_nR^{13}$, $-CN$, $-C(O)R^{13}$, $-$
 $NR^{10}R^{11}$, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alqueno, C_2-C_6 alquino, C_3-C_6
cicloalquilo, o C_4-C_7 cicloalquilalquilo, en donde cada uno de
los C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alqueno, C_2-C_6 alquino, C_3-C_6
cicloalquilo, y C_4-C_7 cicloalquilalquilo es sustituido
20 opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como los
definidos abajo en R^{15} ; o

R^4 es un anillo bicíclico puenteado que contiene 6-
12 átomos de carbono y que contiene opcionalmente uno o más
heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno,
25 nitrógeno y azufre, en donde el anillo bicíclico puenteado es

sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en C₁-C₃ alquilo, -C(O)R¹³ y -S(O)_nR¹³;

R⁵ es H, fluoro, cloro, metilo, hidroxilo, metoxi,
5 trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo o metoxi;

R⁶ es H, fluoro, cloro, metilo, hidroxilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo o metoxi;

R⁷ es H, gem-dimetilo o C₁-C₄ alquilo, en donde cada uno de los C₁-C₄ alquilo es sustituido opcionalmente de 1 a 3
10 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R¹⁵;

R⁸ es H, hidroxilo, fluoro, cloro, C₁-C₃ alquilo sustituido opcionalmente con hidroxilo o amino, o amino sustituido opcionalmente con C₁-C₃ alquilo;

R⁹ es H, fluoro, cloro, metilo, hidroxilo o ciano;

15 R¹⁴ se selecciona independientemente cada que se presenta de un sustituyente en el grupo que consiste en halógeno, -NO₂, -OR¹², -NR¹⁰R¹¹, -NR¹²C(O)₂R¹³, -NR¹²C(O)NR¹²R¹³, -S(O)_nR¹³, -CN, -C(O)R¹³, C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenoilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo y C₄-C₇ cicloalquilalquilo, en
20 donde cada uno de C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenoilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo y C₄-C₇ cicloalquilalquilo es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R¹⁵; y

R¹⁵ se selecciona independientemente cada que se
25 presenta de un sustituyente en el grupo que consiste en

halógeno, $-C(O)R^{13}$, $-CN$, C_1-C_3 alquilo, $-OR^{12}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-S(O)_nR^{13}$, arilo y heteroarilo, en donde cada uno de los grupos arilo o heteroarilo es sustituido opcionalmente de 1 a 4 veces con sustituyentes como los definidos arriba en R^{14} .

5 Otra modalidad de la presente invención se refiere al compuesto de las fórmulas I(A-E) en donde:

X representa un carbociclo o heterociclo monocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en piridilo, 2-oxo-piridin-1(2H)-ilo,
10 pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, piranilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, y tetrazolilo, sustituido opcionalmente de 1 a 4 veces con sustituyentes como
15 los definidos abajo en R^{14} , u otros carbociclos o heterociclos monocíclicos aromáticos o no aromáticos de 5 ó 6 miembros que contienen 1-4 heteroátomos seleccionado del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituido opcionalmente de 1 a 4 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R^{14} ;

20 R^1 es H, metilo, etilo o isopropilo;

R^2 es H, metilo o gem-dimetilo;

R^3 es H, metilo, hidroxilo, metoxi, fluoro, cloro, ciano, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi;

R^4 es fenilo, piridilo, 2-oxo-piridin-1(2H)-ilo,
25 pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, piranilo,

- furanilo, pirrolilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo,
 oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo,
 oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, indanilo, indenilo,
 indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo,
 5 indolinilo, dihidrobenzo furanilo, dihidrobenzotiofenilo,
 indazolilo, bencimidazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo,
 benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzo triazolilo,
 benzo[1,3]dioxolilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo,
 quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, 2,3-
 10 dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, benzo[1,2,3]triazinilo,
 benzo[1,2,4]triazinilo, 4*H*-cromenilo, indolizinilo,
 quinolizinilo, 6*aH*-tieno[2,3-*d*]imidazolilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]
 piridinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, pirazolo[1,5-*a*]
 piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridinilo,
 15 [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridinilo, tieno[2,3-*b*]furanilo,
 tieno[2,3-*b*]piridinilo, tieno[3,2-*b*]piridinilo, furo[2,3-*b*]
 piridinilo, furo[3,2-*b*]piridinilo, tieno[3,2-*b*]pirimidinilo,
 furo[3,2-*d*]pirimidinilo, tieno[2,3-*b*]pirazinilo, imidazo[1,2-*a*]
 pirazinilo, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazinilo, 6,7-
 20 dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazinilo, 2-oxo-2,3-
 dihidrobenzo[*c*]oxazolilo, 3,3-dimetil-2-oxo indolinilo, 2-oxo-
 2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo,
 benzo[*c*][1,2,5]oxadiazolilo, benzo[*c*][1,2,5]tiadiazolilo, 3,4-
 dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-
 25 [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-

a]pirazinilo, 3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-ilo, oxooxazolidin-3-ilo, u otros carbociclos o heterociclos monocíclicos de 5 ó 6 miembros o carbociclos o heterociclos bicíclicos [5,5]-, [6,5]-, [6,6]-, o [6,7]-fusionados que
 5 contienen 1-5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituido opcionalmente de 1 a 4 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R¹⁴;

R⁵ es H, fluoro, cloro, metilo, trifluorometilo,
 10 difluorometoxi, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo o metoxi;

R⁶ es H, fluoro, cloro, metilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo o metoxi;

R⁷ es H, gem-dimetilo o C₁-C₄ alquilo, en donde cada uno de los C₁-C₄ alquilo es sustituido opcionalmente de 1 a 3
 15 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R¹⁵;

R⁸ es H, hidroxilo, fluoro, cloro, C₁-C₃ alquilo sustituido opcionalmente con hidroxilo o amino, o amino sustituido opcionalmente con C₁-C₃ alquilo;

R⁹ es H, fluoro, cloro, metilo, hidroxilo o ciano;

20 R¹⁴ se selecciona independientemente cada que se presenta de un sustituyente en el grupo que consiste en halógeno, -NO₂, -OR¹², -NR¹⁰R¹¹, -NR¹²C(O)₂R¹³, -NR¹²C(O)NR¹²R¹³, -S(O)_nR¹³, -CN, -C(O)R¹³, C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenoilo, C₂-C₆ alquinoilo, C₃-C₆ cicloalquilo y C₄-C₇ cicloalquilalquilo, en
 25 donde cada uno de C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenoilo, C₂-C₆

alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo y C₄-C₇ cicloalquilalquilo es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R¹⁵; y

5 R¹⁵ se selecciona independientemente cada que se presenta de un sustituyente en el grupo que consiste en halógeno, -C(O)R¹³, -CN, C₁-C₃ alquilo, -OR¹², -NR¹⁰R¹¹, -S(O)_nR¹³, arilo y heteroarilo, en donde cada uno de los grupos arilo o heteroarilo es sustituido opcionalmente de 1 a 4 veces con sustituyentes como los definidos arriba en R¹⁴.

10 Otra modalidad de la presente invención se refiere al compuesto de las fórmulas I(A-E) en donde:

X es un carbociclo o heterociclo bicíclico [5,5]-, [6,5]-, [6,6]- o [6,7]-fusionado seleccionado del grupo que consiste en indenilo, indanilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, 15 dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzofuranilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, naftilo, tetrahidronaftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, 20 cinnolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, benzo[1,2,3]triazinilo, benzo[1,2,4]triazinilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo, 4H-cromenilo, dihidrobenzocicloheptenilo, tetrahidrobenzocicloheptenilo, indolizininilo, quinolizininilo, 6aH-tieno[2,3-d]imidazolilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, 25 imidazo[1,2-a]piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo,

- [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo, tieno[2,3-b]furanilo,
tieno[2,3-b]piridinilo, tieno[3,2-b]piridinilo, furo[2,3-b]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo, tieno[3,2-b]pirimidinilo, furo[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-b]pirazinilo,
- 5 benzo[c][1,2,5]oxadiazolilo, benzo[c][1,2,5]tiadiazolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, 6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazinilo, 2-oxo-2,3-dihidrobenzo[c]oxazolilo, 3,3-dimetil-2-oxoindolinilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo,
- 10 benzo[c][1,2,5]oxadiazolilo, benzo[c][1,2,5]tiadiazolilo, [1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinilo, y 3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-ilo, sustituido opcionalmente de 1 a 4 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R⁹, u otros carbociclos o heterociclos bicíclicos [5,5]-, [6,5]-, [6,6]-,
- 15 o [6,7]-fusionados que contienen 1-5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituido opcionalmente de 1 a 4 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R¹⁴;
- R¹ es H, metilo, etilo o isopropilo;
- 20 R² es H, metilo o gem-dimetilo;
- R³ es H, metilo, hidroxilo, metoxi, fluoro, cloro, ciano, trifluorometilo, o difluorometoxi o trifluorometoxi;
- R⁴ es H, halógeno, -OR¹², -S(O)_nR¹³, -CN, -C(O)R¹³, -NR¹⁰R¹¹, C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆
- 25 cicloalquilo, o C₄-C₇ cicloalquilalquilo, en donde cada uno de

los C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenoilo, C₂-C₆ alquinoilo, C₃-C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇ cicloalquilalquilo es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R¹⁵; o

5 R⁴ es un anillo bicíclico puenteado que contiene 6-12 átomos de carbono y que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el anillo bicíclico puenteado es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes
10 seleccionados del grupo que consiste en C₁-C₃ alquilo, -C(O)R¹³ y -S(O)_nR¹³;

R⁵ es H, fluoro, cloro, metilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo o metoxi;

R⁶ es H, fluoro, cloro, metilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo o metoxi;
15

R⁷ es H, gem-dimetilo o C₁-C₄ alquilo, en donde cada uno de los C₁-C₄ alquilo es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R¹⁵;

R⁸ es H, hidroxilo, fluoro, cloro, C₁-C₃ alquilo sustituido opcionalmente con hidroxilo o amino, o amino sustituido opcionalmente con C₁-C₃ alquilo;
20

R⁹ es H, fluoro, cloro, metilo, hidroxilo o ciano;

R¹⁴ se selecciona independientemente cada que se presenta de un sustituyente en el grupo que consiste en
25 halógeno, -NO₂, -OR¹², -NR¹⁰R¹¹, -NR¹²C(O)₂R¹³, -NR¹²C(O)NR¹²R¹³, -

$S(O)_nR^{13}$, $-CN$, $-C(O)R^{13}$, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo y C_4-C_7 cicloalquilalquilo, en donde cada uno de C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo y C_4-C_7 cicloalquilalquilo es
 5 sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R^{15} ; y

R^{15} se selecciona independientemente cada que se presenta de un sustituyente en el grupo que consiste en halógeno, $-C(O)R^{13}$, $-CN$, C_1-C_3 alquilo, $-OR^{12}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-$
 10 $S(O)_nR^{13}$, arilo y heteroarilo, en donde cada uno de los grupos arilo o heteroarilo es sustituido opcionalmente de 1 a 4 veces con sustituyentes como los definidos arriba en R^{14} .

Otra modalidad de la presente invención se refiere al compuesto de las fórmulas I(A-E) en donde:

15 X es un carbociclo o heterociclo bicíclico [5,5]-, [6,5]-, [6,6]- o [6,7]-fusionado seleccionado del grupo que consiste en indenilo, indanilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzofuranilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzooxazolilo,
 20 benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, naftilo, tetrahidronaftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, benzo[1,2,3]triazinilo, benzo[1,2,4]triazinilo, 2,3-dihidro-
 25 benzo[1,4]dioxinilo, 4H-cromenilo, dihidrobenzocicloheptenilo,

tetrahidrobenzocicloheptenilo, indolizininilo, quinolizininilo,
6aH-tieno[2,3-d]imidazolilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo,
imidazo[1,2-a]piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo,
[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo, tieno[2,3-b]furanilo,
5 tieno[2,3-b]piridinilo, tieno[3,2-b]piridinilo, furo[2,3-
b]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo, tieno[3,2-b]pirimidinilo,
furo[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-b]pirazinilo,
benzo[c][1,2,5]oxadiazolilo, benzo[c][1,2,5]tiadiazolilo, 3,4-
dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo,
10 6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazinilo, 2-oxo-2,3-
dihidrobenzo[c]oxazolilo, 3,3-dimetil-2-oxoindolinilo, 2-oxo-
2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo,
benzo[c][1,2,5]oxadiazolilo, benzo[c][1,2,5]tiadiazolilo,
[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinilo, y 3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-
15 a]piridin-2(3H)-ilo, sustituido opcionalmente de 1 a 4 veces
con sustituyentes como los definidos abajo en R¹⁴, u otros
carbociclos o heterociclos bicíclicos [5,5]-, [6,5]-, [6,6]-,
o [6,7]-fusionados que contienen 1-5 heteroátomos
seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y
20 azufre, sustituido opcionalmente de 1 a 4 veces con
sustituyentes como los definidos abajo en R¹⁴;

R¹ es H, metilo, etilo o isopropilo;

R² es H, metilo o gem-dimetilo;

R³ es H, metilo, hidroxilo, metoxi, fluoro, cloro,
25 ciano, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi;

R⁴ es fenilo, piridilo, 2-oxo-piridin-1(2H)-ilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, piranilo, furanilo, pirrolilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, indanilo, indenilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolinilo, dihidrobenzo furanilo, dihidrobenzotiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, benzo[1,2,3]triazinilo, benzo[1,2,4]triazinilo, 4H-cromenilo, indolizininilo, quinolizininilo, 6aH-tieno[2,3-d]imidazolilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinilo, tieno[2,3-b]furanilo, tieno[2,3-b]piridinilo, tieno[3,2-b]piridinilo, furo[2,3-b]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo, tieno[3,2-b]pirimidinilo, furo[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-b]pirazinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazinilo, 6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazinilo, 2-oxo-2,3-dihidrobenzo[c]oxazolilo, 3,3-dimetil-2-oxoindolinilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, benzo[c][1,2,5]oxadiazolilo, benzo[c][1,2,5]tiadiazolilo, 3,4-

dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-
 [1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-a]
 a]pirazinilo, 3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-ilo,
 oxooxolidin-3-ilo, u otros carbociclos o heterociclos
 5 monocíclicos de 5 ó 6 miembros o carbociclos o heterociclos
 bicíclicos [5,5]-, [6,5]-, [6,6]-, o [6,7]-fusionados que
 contienen 1-5 heteroátomos seleccionados del grupo que
 consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituido
 opcionalmente de 1 a 4 veces con sustituyentes como los
 10 definidos abajo en R¹⁴;

R⁵ es H, fluoro, cloro, metilo, trifluorometilo,
 difluorometoxi, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo o metoxi;

R⁶ es H, fluoro, cloro, metilo, trifluorometilo,
 difluorometoxi, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo o metoxi;

15 R⁷ es H, gem-dimetilo o C₁-C₄ alquilo, en donde cada
 uno de los C₁-C₄ alquilo es sustituido opcionalmente de 1 a 3
 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R¹⁵;

R⁸ es H, hidroxilo, fluoro, cloro, C₁-C₃ alquilo
 sustituido opcionalmente con hidroxilo o amino, o amino
 20 sustituido opcionalmente con C₁-C₃ alquilo;

R⁹ es H, fluoro, cloro, metilo, hidroxilo o ciano;

R¹⁴ se selecciona independientemente cada que se
 presenta de un sustituyente en el grupo que consiste en
 halógeno, -NO₂, -OR¹², -NR¹⁰R¹¹, -NR¹²C(O)₂R¹³, -NR¹²C(O)NR¹²R¹³, -
 25 S(O)_nR¹³, -CN, -C(O)R¹³, C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆

alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo y C₄-C₇ cicloalquilalquilo, en donde cada uno de C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo y C₄-C₇ cicloalquilalquilo es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como

5 los definidos abajo en R¹⁵; y

R¹⁵ se selecciona independientemente cada que se presenta de un sustituyente en el grupo que consiste en halógeno, -C(O)R¹³, -CN, C₁-C₃ alquilo, -OR¹², -NR¹⁰R¹¹, -S(O)_nR¹³, arilo y heteroarilo, en donde cada uno de los grupos

10 arilo o heteroarilo es sustituido opcionalmente de 1 a 4 veces con sustituyentes como los definidos arriba en R¹⁴.

Otra modalidad de la presente invención se refiere al compuesto de las fórmulas I(A-E) en donde:

X es tiofenilo, tiazolilo, piridinilo, fenilo, naftilo,

15 benzo[b]tiofenilo, benzofuranilo, benzo[d][1,3]dioxolilo, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazinilo o 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazinilo, sustituido opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

20 halógeno, metoxi, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, C₁-C₃ alquilo, metansulfonilo, carbamoilo, carbamoilo sustituido con C₁-C₃ alquilo y acetamido;

R¹ es H, metilo, etilo, isopropilo, 2-hidroxietilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-fluoroetilo, o bencilo;

25 R² es H o gem-dimetilo;

R^3 es H, cloro, o fluoro;

- R^4 es H, metoxi, hidroxilo, metilo, fluoro, bromo, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, acetilo, aminometilo, 1-aminociclopropilo,
- 5 morflinometilo, 2-hidroxipropan-2-ilo, morfolino-4-carbonilo, 2-morfolinoetoxi, 2-(dimetilamino)etil(metil)amino, 2-hidroxietilamino, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-4-ol, morfolino, piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-(etilsulfonil)piperazin-1-ilo, 4-(2-
- 10 (isopropilamino)-2-oxoetil)piperazin-1-ilo, 4-(piridin-2-il)piperazin-1-ilo, 4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-ilo, 2-oxopirrolidin-1-ilo, 2-oxopiperidin-1-ilo, 6-metilpiridazin-3-iloxi, 6-aminopiridazin-3-iloxi, piridazin-3-iloxi, pirazin-2-iloxi, 3-aminopirazin-2-iloxi, 5-aminopirazin-2-iloxi, 6-
- 15 aminopirazin-2-iloxi, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, (metansulfonil)fenilo, carbamoilfenilo, piridinilo, aminopiridinilo, piridazin-3-ilo, 6-metilpiridazin-3-ilo, 6-(trifluorometil)piridazin-3-ilo, 6-
- 20 (difluorometil)piridazin-3-ilo, 6-((difluorometoxi)metil)piridazin-3-ilo, 6-aminopiridazin-3-ilo, 6-(metilamino)piridazin-3-ilo, 6-(dimetilamino)piridazin-3-ilo, 6-morfolinopiridazin-3-ilo, 6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridazin-3-ilo, 6-(4-metilpiperazin-1-il)piridazin-3-ilo,
- 25 (6-(hidroximetil)piridazin-3-ilo, 6-(metoxicarbonil)piridazin-

3-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo,
 pirazin-2-ilo, 3-aminopirazin-2-ilo, 5-aminopirazin-2-ilo, 6-
 aminopirazin-2-ilo, 2-oxopiridin-1(2H)-ilo, 2-oxopirrolidin-1-
 ilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilo, 6-oxopiridazin-1(6H)-
 5 ilo, imidazo[1,2-a]piridin-6-ilo, imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo,
 3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-ilo, 5,6-
 dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-ilo, 3-(trifluorometil)-
 5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-ilo,
 [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilo, [1,2,4]triazolo[4,3-
 10 a]piridin-6-ilo, 3,3-dimetil-2-oxoindolin-5-ilo, 5,6-
 dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-ilo, 3-metil-
 [1,2,4]triazolo[4,3-b]-piridazinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-b]-
 piridazinilo u oxooxazolidin-3-ilo;

15 R^5 es H, cloro, o fluoro;
 R^6 es H, cloro, o fluoro;
 R^7 es H;
 R^8 es H, fluoro, metilo, o hidroxilo;
 R^9 es H o hidroxilo;
 R^{14} se selecciona independientemente cada que se
 20 presenta de un sustituyente en el grupo que consiste en
 halógeno, $-NO_2$, $-OR^{12}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}C(O)_2R^{13}$, $-NR^{12}C(O)NR^{12}R^{13}$, $-$
 $S(O)_nR^{13}$, $-CN$, $-C(O)R^{13}$, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenoilo, C_2-C_6
 alquinoilo, C_3-C_6 cicloalquilo, y C_4-C_7 cicloalquilalquilo, en
 donde cada uno de C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenoilo, C_2-C_6
 25 alquinoilo, C_3-C_6 cicloalquilo y C_4-C_7 cicloalquilalquilo es

74

sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R^{15} ; y

R^{15} se selecciona independientemente cada que se presenta de un sustituyente en el grupo que consiste en
5 halógeno, $-C(O)R^{13}$, $-CN$, C_1-C_3 alquilo, $-OR^{12}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-S(O)_nR^{13}$, arilo, y heteroarilo, en donde cada uno de los grupos arilo o heteroarilo es sustituido opcionalmente de 1 a 4 veces con sustituyentes como los definidos arriba en R^{14} .

Compuestos específicos de las fórmulas I(A-E) de la
10 presente invención son los siguientes compuestos de tetrahydrobenzazepina:

8-bromo-2-metil-5-fenoxi-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepina;

8-metoxi-2-metil-5-fenoxi-2,3,4,5-tetrahydro-1H-
15 benzo[c]azepina;

2-metil-5-fenoxi-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepina;

2-metil-5-fenoxi-8-(1H-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepina;

20 6-(2-metil-5-fenoxi-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-8-il)piridazin-3-amina;

2-metil-5-fenoxi-8-(pirimidin-2-il)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepina;

2-metil-5-fenoxi-2-metil-8-(pirimidin-5-il)-2,3,4,5-
25 tetrahydro-1H-benzo[c]azepina;

- 2-metil-5-fenoksi-8-(pirazin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
- 2-metil-5-fenoksi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-il)piridin-2-amina;
- 5 2-metil-5-fenoksi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-il)piridazin-3(2H)-ona;
- 2-metil-8-(4-(metilsulfonil)fenil)-5-fenoksi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
- 2-(2-metil-5-fenoksi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-il)benzonitrilo;
- 10 8-([1,2,4]triazolo[1,5- α]piridin-6-il)-2-metil-5-fenoksi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
- 2-metil-5-fenoksi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-il)piridin-2(1H)-onq;
- 15 8-(4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)-2-metil-5-fenoksi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
- 8-(6-metilpiridazin-3-il)-5-fenoksi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
- 2-metil-8-(6-metilpiridazin-3-il)-5-fenoksi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
- 20 5-(2-fluorofenoksi)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
- 5-(2-fluorofenoksi)-2-metil-8-(1H-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
- 25 6-(5-(2-fluorofenoksi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-

- benzo[c]azepin-8-il)piridazin-3-amina;
 5-(2-fluorofenoxi)-2-metil-8-(pirimidin-2-il)-
 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
 5-(2-fluorofenoxi)-2-metil-8-(pirimidin-5-il)-
 5 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
 5-(2-fluorofenoxi)-2-metil-8-(pirazin-2-il)-2,3,4,5-
 tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
 6-(5-(2-fluorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-
 benzo[c]azepin-8-il)piridin-2-amina;
 10 6-(5-(2-fluorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-
 benzo[c]azepin-8-il)piridazin-3(2H)-ona;
 5-(2-fluorofenoxi)-2-metil-8-(4-
 (metilsulfonil)fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
 2-(5-(2-fluorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-
 15 benzo[c]azepin-8-il)benzonitrilo;
 8-([1,2,4]triazolo[1,5- α]piridin-6-il)-5-(2-
 fluorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
 1-(5-(2-fluorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-
 benzo[c]azepin-8-il)piridin-2(1H)-ona;
 20 8-(4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)-5-(2-
 fluorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
 5-(3-fluorofenoxi)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-
 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
 5-(3-fluorofenoxi)-2-metil-8-(1H-pirazol-4-il)-
 25 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;

- 6-(5-(3-fluorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-il)piridazin-3-amina;
- 5-(3-fluorofenoxi)-2-metil-8-(pirimidin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
- 5 5-(3-fluorofenoxi)-2-metil-8-(pirimidin-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
- 5-(3-fluorofenoxi)-2-metil-8-(pirazin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
- 6-(5-(3-fluorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-il)piridin-2-amina;
- 10 6-(5-(3-fluorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-il)piridazin-3(2H)-ona;
- 5-(3-fluorofenoxi)-2-metil-8-(4-(metilsulfonil)fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
- 15 2-(5-(3-fluorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-il)benzonitrilo;
- 8-([1,2,4]triazolo[1,5- α]piridin-6-il)-5-(3-fluorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
- 8-([1,2,4]triazolo[4,3- α]piridin-6-il)-5-(3-fluorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
- 20 1-(5-(3-fluorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-il)piridin-2(1H)-ona;
- 8-(4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)-5-(3-fluorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
- 25 5-(4-fluorofenoxi)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-

2
7

- 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
5-(4-fluorofenoksi)-2-metil-8-(1H-pirazol-4-il)-
2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
6-(5-(4-fluorofenoksi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-
5 benzo[c]azepin-8-il)piridazin-3-amina;
5-(4-fluorofenoksi)-2-metil-8-(pirimidin-2-il)-
2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
5-(4-fluorofenoksi)-2-metil-8-(pirimidin-5-il)-
2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
10 5-(4-fluorofenoksi)-2-metil-8-(pirazin-2-il)-2,3,4,5-
tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
6-(5-(4-fluorofenoksi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-
benzo[c]azepin-8-il)piridin-2-amina;
6-(5-(4-fluorofenoksi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-
15 benzo[c]azepin-8-il)piridazin-3 (2H)-ona;
5-(4-fluorofenoksi)-2-metil-8-(4-
(metilsulfonil)fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
2-(5-(4-fluorofenoksi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-
benzo[c]azepin-8-il)benzonitrilo;
20 8-([1,2,4]triazolo[1,5- α]piridin-6-il)-5-(4-
fluorofenoksi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
8-([1,2,4]triazolo[4,3- α]piridin-6-il)-5-(4-
fluorofenoksi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
1-(5-(4-fluorofenoksi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-
25 benzo[c]azepin-8-il)piridin-2(1H)-ona;

a
t

- 8-(4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)-5-(4-fluorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepine ;
- 5-(3,4-difluorofenoxi)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
- 5 5-(2,4-difluorofenoxi)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
- 5-(2-clorofenoxi)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
- 5-(2-clorofenoxi)-2-metil-8-(1H-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
- 10 6-(5-(2-clorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-il)piridazin-3-amina;
- 5-(2-clorofenoxi)-2-metil-8-(pirimidin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
- 15 5-(2-clorofenoxi)-2-metil-8-(pirimidin-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
- 5-(2-clorofenoxi)-2-metil-8-(pirazin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
- 6-(5-(2-clorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-il)piridin-2-amina;
- 20 6-(5-(2-clorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-il)piridazin-3 (2H)-ona;
- 5-(2-clorofenoxi)-2-metil-8-(4-(metilsulfonil)fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
- 25 2-(5-(2-clorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-

- benzo[c]azepin-8-il)benzonitrilo;
- 8-([1,2,4]triazolo[1,5- α]piridin-6-il)-5-(2-clorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
- 1-(5-(2-clorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-
- 5 benzo[c]azepin-8-il)piridin-2(1H)-ona;
- 5-(2-clorofenoxi)-8-(4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina ;
- 5-(3-clorofenoxi)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
- 10 5-(3-clorofenoxi)-2-metil-8-(1H-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
- 6-(5-(3-clorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-il)piridazin-3-amina;
- 5-(3-clorofenoxi)-2-metil-8-(pirimidin-2-il)-
- 15 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
- 5-(3-clorofenoxi)-2-metil-8-(pirimidin-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
- 5-(3-clorofenoxi)-2-metil-8-(pirazin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
- 20 6-(5-(3-clorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-il)piridin-2-amina;
- 6-(5-(3-clorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-il)piridazin-3(2H)-ona;
- 5-(3-clorofenoxi)-2-metil-8-(4-
- 25 (metilsulfonil)fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;

- 2-(5-(3-clorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-il)benzonitrilo;
- 8-([1,2,4]triazolo[1,5- α]piridin-6-il)-5-(3-clorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
- 5 1-(5-(3-clorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-il)piridin-2(1H)-ona;
- 5-(3-clorofenoxi)-8-(4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
- 5-(4-clorofenoxi)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-
- 10 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
- 2-metil-8-(piridazin-3-il)-5-(p-toliloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
- 2-metil-8-(piridazin-3-il)-5-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-
- 15 benzo[c]azepina;
- 4-(2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-5-iloxi)benzonitrilo ;
- 2-metil-8-(piridazin-3-il)-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
- 20 6-(2-metil-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-il)piridazin-3-amina;
- 2-metil-8-(piridazin-3-il)-5-(o-toliloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
- 6-(2-metil-5-(o-toliloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-
- 25 benzo[c]azepin-8-il)piridazin-3-amina;

- 5-(2-metoxifenoxi)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-
2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
- 6-(5-(2-metoxifenoxi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-
benzo[c]azepin-8-il)piridazin-3-amina;
- 5 5-(3,5-difluorofenoxi)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-
2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
- 5-(3,5-difluorofenoxi)-2-metil-8-(1H-pirazol-4-il)-
2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
- 6-(5-(3,5-difluorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-
10 tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-il)piridazin-3-amina;
- 5-(3,5-difluorofenoxi)-2-metil-8-(pirimidin-2-il)-
2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
- 5-(3,5-difluorofenoxi)-2-metil-8-(pirimidin-5-il)-
2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
- 15 5-(3,5-difluorofenoxi)-2-metil-8-(pirazin-2-il)-
2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
- 6-(5-(3,5-difluorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-
tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-il)piridin-2-amina;
- 6-(5-(3,5-difluorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-
20 tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-il)piridazin-3(2H)-ona;
- 5-(3,5-difluorofenoxi)-2-metil-8-(4-
(metilsulfonil)fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
- 2-(5-(3,5-difluorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-
tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-il)benzonitrilo;
- 25 8-([1,2,4]triazolo[1,5- α]piridin-6-il)-5-(3,5-

- difluorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
1-(5-(3,5-difluorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-il)piridin-2(1H)-ona;
5-(3,5-difluorofenoxi)-8-(4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
5 1-(5-(3,4-diclorofenoxi)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
2-metil-8-(piridazin-3-il)-5-(piridin-3-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
10 2-metil-5-(naftalen-2-iloxi)-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
2-metil-5-(naftalen-1-iloxi)-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
2-metil-8-(piridazin-3-il)-5-(quinolin-7-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
15 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
5-(4-clorofenoxi)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
5-(3-fluorofenoxi)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
20 2-metil-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
8-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(4-fluorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;
8-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-5-(4-fluorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepine;
25

1-(5-(4-fluorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-il)piridin-2(1H)-ona;

8-(6-metilpiridazin-3-il)-5-fenoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;

5 2-(5-(3,5-difluorofenoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;

8-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(3,5-difluorofenoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;

8-(6-(difluorometoxi)piridazin-3-il)-5-(3,5-difluorofenoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;

2-(5-(3,5-difluorofenoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-il)piridazin-3(2H)-ona;

8-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-5-(3,5-difluorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;

15 8-(6-(difluorometoxi)piridazin-3-il)-5-(3,5-difluorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;

2-(5-(3,5-difluorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona;

20 4-(2-metil-5-fenoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-il)benzamida;

4-(5-(3,5-difluorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-il)benzonitrilo;

5-(2,3-difluorofenoxi)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina;

25

45

3-(2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-5-il)benzonitrilo;

5-(2,5-difluorofenoxi)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina; y

5 5-(2,6-difluorofenoxi)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina.

Otras modalidades de la presente invención son compuestos de las fórmulas I(A-E) en donde el átomo de carbono designado * está en la configuración R.

10 Otras modalidades de la presente invención son compuestos de las fórmulas I(A-E) en donde el átomo de carbono designado * está en la configuración S.

Otra modalidad de la presente invención es una mezcla de compuestos estereoisoméricos de las fórmulas I(A-E) en donde * está en la configuración S o R.

Dentro de estas modalidades, la selección de un sustituyente preferido particular en cualquiera de R^1 - R^9 no afecta la selección de un sustituyente en cualquiera de los demás de R^1 - R^8 . Es decir, los compuestos preferidos provistos en la presente tienen cualquiera de los sustituyentes preferidos en cualquiera de las posiciones. Por ejemplo, como se describió anteriormente en la presente, R^1 es de preferencia C_1 - C_6 alquilo; la selección de R^1 como cualquiera de C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6 alquilo, no limita la elección de R^2 en particular a ninguno de H, C_1 - C_6 alquilo, o C_1 - C_6

haloalquilo. Más bien, para R^1 como cualquiera de C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6 alquilo, R^2 es cualquiera de H , C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6 alquilo o C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6 haloalquilo. Similarmente, la selección de R^2 como cualquiera de H , C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6 alquilo o C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6 haloalquilo no limita la selección de R en particular a cualquiera de H , halógeno, $-OR^{11}$, $-S(O)_nR^{12}$, $-CN$, $-C(O)R^{12}$, C_1-C_6 alquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_4-C_7 cicloalquilalquilo, o C_4-C_7 cicloalquilalquilo sustituido.

10 Enantiómeros individuales, en cualquier mezcla de enantiómeros, incluyendo mezclas racémicas o diastereómeros (tanto separados como en cualquier mezcla) de los compuestos de la presente invención también se incluyen dentro del alcance de la invención.

15 El alcance de la presente invención también abarca metabolitos activos de los presentes compuestos.

Otra modalidad de la presente invención es una de compuestos de las fórmulas I(A-E), en donde el compuesto de las fórmulas I(A-E) es radiomarcado, es decir, en donde uno o más de los átomos descritos son reemplazados por un isótopo radioactivo de ese átomo (por ejemplo, C reemplazado por ^{14}C y H reemplazado por ^3H). Estos compuestos tienen una variedad de usos potenciales, por ejemplo, como parámetros y reactivos para determinar la capacidad de un fármaco potencial para unirse a proteínas neurotransmisoras.

25

Otra modalidad de la presente invención es una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de las fórmulas I(A-E), y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para tratar un trastorno que es creado por o depende de disponibilidad reducida de serotonina, norepinefrina o dopamina. El método incluye administrar a un paciente en
10 necesidad de este tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de las fórmulas I(A-E), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El método de la presente invención es capaz de tratar sujetos afligidos con varios trastornos neurológicos y psiquiátricos incluyendo, sin limitación: dolor de espalda inferior, trastorno de
15 hiperactividad por déficit de atención (ADHD, por sus siglas en inglés), deterioro de cognición, trastornos de ansiedad especialmente trastorno de ansiedad generalizada (GAD, por sus siglas en inglés), trastorno de pánico, trastorno bipolar, también conocido como depresión maníaca o trastorno maniaco-
20 depresivo, trastorno obsesivo compulsivo (OCD, por sus siglas en inglés), trastorno de estrés post-traumático (PTSD, por sus siglas en inglés), trastorno de estrés agudo, fobia social, fobias simples, trastorno disfórico pre-menstrual (PMDD, por sus siglas en inglés), trastorno de ansiedad social (SAD, por
25 sus siglas en inglés), trastorno depresivo mayor (MDD, por sus

b
2

siglas en inglés), depresión posnatal, distimia, depresión asociada con enfermedad de Alzheimer, mal de Parkinson o sicosis, parálisis supranuclear, trastornos de alimentación, especialmente obesidad, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, y

5 trastorno de alimentación hasta hartarse, analgesia, trastornos de abuso de sustancias (incluyendo dependencias a químicos) tales como adicción a la nicotina, adicción a la cocaína, adicción al alcohol y adicción a anfetaminas, síndrome de Lesch-Nyhan, enfermedades neurodegenerativas tales

10 como mal de Parkinson, síndrome de fase lútea tardía o narcolepsia, síntomas psiquiátricos tales como ira, sensibilidad a rechazo, trastornos de movimiento tales como síndrome extrapiramidal, trastornos de tics y síndrome de piernas inquietas (RLS, por sus siglas en inglés), discinesia

15 tardía, parálisis supranuclear, trastorno de alimentación relacionado con sueño (SRED, por sus siglas en inglés), síndrome de alimentación nocturna (NES, por sus siglas en inglés), incontinencia urinaria por estrés (SUI, por sus siglas en inglés), migraña, dolor neuropático, especialmente

20 neuropatía diabética, síndrome de fibromialgia (FS, por sus siglas en inglés), síndrome de fatiga crónica (CFS, por sus siglas en inglés), disfunción sexual, especialmente eyaculación prematura e impotencia masculina, y trastornos termorreguladores (por ejemplo, bochornos asociados con

25 menopausia).

Los compuestos provistos en la presente son particularmente útiles en el tratamiento de estos y otros trastornos debido, al menos en parte, a su capacidad para unirse selectivamente a las proteínas transportadoras para
5 ciertos neuroquímicos con una mayor afinidad que a las proteínas transportadoras para otros neuroquímicos.

En otra modalidad de la presente invención, el método anterior incluye además administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un antagonista del receptor de
10 serotonina 1A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los antagonistas del receptor de serotonina 1A adecuados incluyen WAY 100135 y espiperona. WAY 100135 (N-(t-butil)-3-[a-(2-metoxifenil)piperazin-1-il]-2 fenilpropanamida) se describe como teniendo afinidad para el receptor de serotonina
15 1A en la patente de E.U.A. No. 4,988,814 a Abou-Gharbia et al., la cual se incorpora en la presente a manera de referencia en su totalidad. Asimismo, Cliffe et al., *J Med Chem* 36: 1509-10 (1993), la cual se incorpora en la presente a manera de referencia en su totalidad, mostró que el compuesto
20 es un antagonista de serotonina 1A. La espiperona (8-[4-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona) es un compuesto bien conocido y se describe en las patentes de E.U.A. Nos. 3,155,669 y 3,155,670, las cuales se incorporan en la presente a manera de referencia en su
25 totalidad. La actividad de espiperona como un antagonista de

serotonina 1A se describe en Middlemiss et al., *Neurosc and Biobehav Rev.* 16:75-82 (1992), el cual se incorpora en la presente a manera de referencia en su totalidad.

En otra modalidad de la presente invención, el

5 método anterior incluye además administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un antagonista selectivo del receptor de neurocinina-1 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los antagonistas del receptor de neurocinina-1 que pueden usarse en combinación con el compuesto de las fórmulas

10 I(A-E), en la presente invención se describen completamente, por ejemplo, en las patentes de E.U.A. Nos. 5,373,003, 5,387,595, 5,459,270, 5,494,926, 5,162,339, 5,232,929, 5,242,930, 5,496,833 y 5,637,699; las patentes internacionales del PCT Nos. de publicación WO 90/05525, 90/05729, 94/02461,

15 94/02595, 94/03429, 94/03445, 94/04494, 94/04496, 94/05625, 94/07843, 94/08997, 94/10165, 94/10167, 94/10168, 94/10170, 94/11368, 94/13639, 94/13663, 94/14767, 94/15903, 94/19320, 94/19323, 94/20500, 91/09844, 91/18899, 92/01688, 92/06079, 92/12151, 92/15585, 92/17449, 92/20661, 92/20676, 92/21677,

20 92/22569, 93/00330, 93/00331, 93/01159, 93/01165, 93/01169, 93/01170, 93/06099, 93/09116, 93/10073, 93/14084, 93/14113, 93/18023, 93/19064, 93/21155, 93/21181, 93/23380, 93/24465, 94/00440, 94/01402, 94/26735, 94/26740, 94/29309, 95/02595, 95/04040, 95/04042, 95/06645, 95/07886, 95/07908, 95/08549,

25 95/11880, 95/14017, 95/15311, 95/16679, 95/17382, 95/18124,

95/18129, 95/19344, 95/20575, 95/21819, 95/22525, 95/23798,
 95/26338, 95/28418, 95/30674, 95/30687, 95/33744, 96/05181,
 96/05193, 96/05203, 96/06094, 96/07649, 96/10562, 96/16939,
 96/18643, 96/20197, 96/21661, 96/29304, 96/29317, 96/29326,
 5 96/29328, 96/31214, 96/32385, 96/37489, 97/01553, 97/01554,
 97/03066, 97/08144, 97/14671, 97/17362, 97/18206, 97/19084,
 97/19942, 97/21702 y 97/49710; y en las solicitudes de patente
 británicas Nos. 2 266 529, 2 268 931, 2 269 170, 2 269 590, 2
 271 774, 2 292 144, 2 293 168, 2 293 169 y 2 302 689; las
 10 patentes europeas Nos. de publicación EP 0 360 390, 0 517 589,
 0 520 555, 0 522 808, 0 528 495, 0 532 456, 0 533 280, 0 536
 817, 0 545 478, 0 558 156, 0 577 394, 0 585 913, 0 590 152, 0
 599 538, 0 610 793, 0 634 402, 0 686 629, 0 693 489, 0 694
 535, 0 699 655, 0 394 989, 0 428 434, 0 429 366, 0 430 771, 0
 15 436 334, 0 443 132, 0 482 539, 0 498 069, 0 499 313, 0 512
 901, 0 512 902, 0 514 273, 0 514 274, 0 514 275, 0 514 276, 0
 515 681, 0 699 674, 0 707 006, 0 708 101, 0 709 375, 0 709
 376, 0 714 891, 0 723 959, 0 733 632 y 0 776 893, las cuales
 se incorporan en la presente a manera de referencia en su
 20 totalidad. Las preparaciones de estos compuestos se describen
 completamente en las patentes y publicaciones mencionadas
 arriba.

En otra modalidad de la presente invención, el
 método anterior incluye además administrar una cantidad
 25 terapéuticamente efectiva de un precursor de norepinefrina o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los precursores de norepinefrina adecuados incluyen L-tirosina y L-fenilalanina.

Otro aspecto de la presente invención es un método
5 para inhibir la absorción de norepinefrina sináptica en un paciente en necesidad del mismo. El método incluye administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de las fórmulas I(A-E).

Otro aspecto de la presente invención es un método
10 para inhibir absorción de serotonina sináptica en un paciente en necesidad del mismo. El método incluye administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de las fórmulas I(A-E).

Otro aspecto de la presente invención es un método
15 para inhibir absorción de dopamina sináptica en un paciente en necesidad del mismo. El método incluye administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de las fórmulas I(A-E).

Otro aspecto de la presente invención es un método
20 terapéutico descrito en la presente, en donde el estereoisómero (+) del compuesto de las fórmulas I(A-E) es empleado.

Otro aspecto de la presente invención es un método
terapéutico descrito en la presente, en donde el
25 estereoisómero (-) del compuesto de las fórmulas I(A-E) es

empleado.

Otro aspecto de la presente invención es un kit que comprende un compuesto de las fórmulas I(A-E), y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: un
5 antagonista del receptor de serotonina 1A, un compuesto antagonista selectivo del receptor de neurocinina-1, y un precursor de compuesto de norepinefrina.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para tratar un trastorno mencionado en las
10 modalidades anteriores en un paciente en necesidad del mismo. El método incluye inhibir la absorción de serotonina y norepinefrina sinápticas al administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de las fórmulas I(A-E), el cual funciona como un inhibidor de absorción tanto de
15 serotonina como de norepinefrina de acción doble.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para tratar un trastorno mencionado en las modalidades anteriores en un paciente en necesidad del mismo. El método incluye inhibir absorción de serotonina y dopamina
20 sinápticas al administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de las fórmulas I(A-E), como un inhibidor de absorción tanto de serotonina como de dopamina de acción doble.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a
25 un método para tratar un trastorno mencionado en las

modalidades anteriores en un paciente en necesidad del mismo. El método incluye inhibir absorción de dopamina y norepinefrina sinápticas al administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de las fórmulas I(A-E), el cual funciona como un inhibidor de absorción tanto de
5 dopamina como de norepinefrina de acción doble.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para tratar un trastorno mencionado en las modalidades anteriores en un paciente en necesidad del mismo.
10 El método incluye inhibir la absorción de norepinefrina, dopamina y serotonina sinápticas al administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de las fórmulas I(A-E), el cual funciona como un inhibidor de absorción de norepinefrina, dopamina, y serotonina de acción triple.

15 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para inhibir la absorción de serotonina en mamíferos. El método incluye administrar a un mamífero que requiera neurotransmisión de serotonina incrementada una cantidad farmacéuticamente efectiva del compuesto de las
20 fórmulas I(A-E).

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para inhibir la absorción de dopamina en humanos. El método incluye administrar a un humano que requiera neurotransmisión de dopamina incrementada una cantidad
25 farmacéuticamente efectiva del compuesto de las fórmulas I(A-

E).

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para inhibir la absorción de norepinefrina en humanos. El método incluye administrar a un humano que
5 requiera neurotransmisión de norepinefrina incrementada una cantidad farmacéuticamente efectiva del compuesto de las fórmulas I(A-E).

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para suprimir el deseo de humanos por fumar. El
10 método incluye administrar a un humano en necesidad de este supresor una dosis efectiva par aliviar el deseo de fumar, del compuesto de las fórmulas I(A-E).

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para suprimir el deseo de humanos por consumir
15 alcohol. El método incluye administrar a un humano en necesidad de este supresor una dosis efectiva para aliviar el deseo por consumir alcohol, del compuesto de las fórmulas I(A-E).

Se aprecia que ciertas características de la
20 invención, las cuales, por ejemplo, se describen en el contexto de modalidades separadas, también pueden ser provistas en combinación en una sola modalidad. De manera inversa, varias características de la invención las cuales, por brevedad, se describen en el contexto de una sola
25 modalidad, también pueden ser provistas por separado o en

cualquier subcombinación adecuada.

Los compuestos de acuerdo con la invención, por ejemplo, materiales de partida, intermediarios o productos, se preparan como se describe en la presente o mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos, mediante los
5 cual se intenta decir métodos usados hasta la fecha o descritos en la literatura.

Los compuestos útiles de acuerdo con la invención pueden ser preparados mediante la aplicación o adaptación de
10 métodos conocidos, por lo cual se intenta decir métodos usados hasta la fecha o descritos en la literatura, por ejemplo aquellos descritos por Larock, R. C, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH publishers, (1989), el cual se incorpora en la presente a manera de referencia en su totalidad.

15 Un compuesto de las fórmulas I(A-E), incluyendo un grupo que contiene uno o más átomos de anillo de nitrógeno, puede ser convertido en el compuesto correspondiente en donde uno o más átomos de anillo de nitrógeno del grupo sea oxidado a un N-óxido, de preferencia al hacer reaccionar con un
20 perecido, por ejemplo, ácido peracético en ácido acético o ácido m-cloroperoxibenzoico en un solvente inerte tal como diclorometano, a una temperatura de alrededor de la temperatura ambiente a la de reflujo, de preferencia a temperatura elevada.

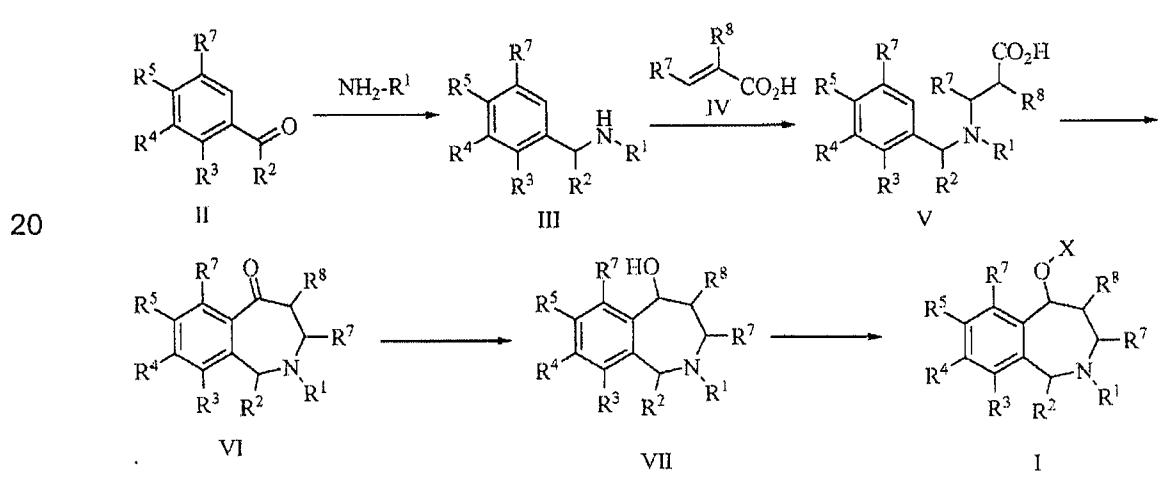
25 En las reacciones descritas en adelante en la

presente, puede ser necesario proteger grupos funcionales, por ejemplo grupos hidroxilo, amino, imino, tio, o carboxi, en donde estos se deseen en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Se pueden usar grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica estándar, para ejemplos, véase Green, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley and Sons (1991) y McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press (1973), las cuales se incorporan en la presente a manera de referencia en su totalidad.

En los esquemas de reacción descritos en la presente a continuación, se describe la síntesis de tetrahydrobenzazepinas de las fórmulas I (A-E).

Los nuevos inhibidores de reabsorción de tetrahydrobenzazepina de la formula I de la presente invención pueden prepararse mediante el esquema de reacción general delineado abajo (Esquema de reacción 1).

Esquema de reacción 1



25 Las N-bencilaminas R¹-sustituidas de la fórmula

(III) pueden comprarse de fuentes comerciales, o como alternativa, obtenerse de un protocolo de aminación reductiva simple. De esta manera, los compuestos de la fórmula (II) que contienen carbonilo pueden tratarse con H_2N-R^1 en solventes
5 alcohólicos de alquilo inferior (de preferencia metanol o etanol) a temperaturas a o debajo de la temperatura ambiente. La imina resultante puede reducirse más comúnmente con borohidruros de tierra alcalina (de preferencia borohidruro de sodio) para proporcionar los intermediarios de amina de la
10 fórmula (III) deseados. El tratamiento de los compuestos de la fórmula (III) con una base tal como, pero no limitada a piridina, seguido por derivados de ácido acrílico de la fórmula (IV) da compuestos de la fórmula (V). Los ácidos con la fórmula (V) pueden ser ciclizados para dar la 5-
15 benzazepinona de la fórmula (VI) correspondiente después del tratamiento con un ácido fuerte tal como, pero no limitado a, ácido polifosfórico o reactivo de Eaton. Como alternativa, los ácidos con la fórmula (V) pueden convertirse en los cloruros de acilo correspondientes usando métodos familiares
20 para alguien capacitado en la técnica de síntesis orgánica. Después del tratamiento con un ácido de Lewis, tal como, pero no limitado a cloruro de aluminio, los cloruros de acilo se ciclizan para dar la 5-benzazepinona de la fórmula (VI). La 5-benzazepinona de la fórmula (VI) puede reducirse a los
25 intermediarios de alcohol secundario (VII) después de la

reacción con agentes reductores tales como, pero no limitados a, borohidruro de sodio en un solvente de alcohol alquílico inferior. Los compuestos de la fórmula (VII) pueden convertirse en compuestos de la fórmula (I) al tratar con

5 fenoles X-OH bajo condiciones de Reacción de Mitsunobu que sean familiares para alguien capacitado en la técnica de síntesis orgánica. Las condiciones de Reacción de Mitsunobu típicas son 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina ("ADDP") y (n-Bu)₃P en THF. Como alternativa, los compuestos de la fórmula

10 (VII) pueden convertirse en compuestos de la fórmula (I) al tratar con X-Y (Y = Cl, Br, I) bajo condiciones básicas tales como, pero no limitadas a hidruro de sodio o alcóxidos de metal alcalino en solventes tales como THF.

Los compuestos de la fórmula (I; R⁴ = arilo, heteroarilo) de la presente invención pueden prepararse a

15 partir de la 8-metoxi, 8-Cl, 8-Br u 8-I tetrahydrobenzazepina de la fórmula (I; R⁴ = OCH₃, Cl, Br, I) correspondiente. La 8-metoxitetrahydrobenzazepina (I; R⁴ = OCH₃) puede convertirse en el fenol de la fórmula (I; R⁴ = OH) correspondiente después

20 del tratamiento con un ácido fuerte o un ácido de Lewis, tal como, pero no limitado a, ácido bromhídrico o tribromuro de boro. Como alternativa, el fenol de la fórmula I (R⁴ = OH) puede obtenerse a partir de la 8-metoxitetrahydrobenzazepina de la fórmula I (R⁴ = OCH₃) correspondiente después de

25 tratamiento con la sal sodio de un alquil tiol, de preferencia

etano tiol. El intermediario fenol de la fórmula (I; $R^4 = OH$) puede convertirse en el triflato de la fórmula (I; $R^4 = OSO_2CF_3$) correspondiente después de tratamiento con un reactivo de triflateo tal como, pero no limitado a, anhídrido

5 trifluorometansulfónico, en presencia de una base, tal como, pero no limitada a, trietilamina o piridina. La reacción se lleva a cabo en un solvente inerte, tal como, pero no limitado a diclorometano, a temperaturas que varían de $0^\circ C$ a temperatura ambiente. El tratamiento de los compuestos de la

10 fórmula (I; $R^4 = Cl, Br, I, OSO_2CF_3$) con ácidos aril o heteroaril borónicos o ésteres de ácido aril o heteroaril borónico, de la fórmula R^4-Z en donde Z es equivalente a $B(OH_2$ o $B(OR^a)(OR^b)$ (en donde R^a y R^b son alquilo inferior, es decir, C_1-C_6 , o tomados juntos, R^a y R^b son alquileo inferior, es

15 decir, C_2-C_{12}) y R^4 es el grupo arilo o heteroarilo correspondiente en presencia de un catalizador metálico con o sin una base en un solvente inerte da los compuestos benzazepina de la fórmula (I; $R^4 = arilo, heteroarilo$). Los catalizadores metálicos incluyen, pero no están limitados a,

20 sales o complejos de fosfina de Cu, Pd, o Ni (por ejemplo, $Cu(OAc)_2$, $PdCl_2 (PPh_3)_2$, $NiCl_2 (PPh_3)_2$, $Pd(PPh_3)_4$). Las bases pueden incluir, pero no están limitadas a, carbonatos de metal alcalinotérreo, bicarbonatos de metal alcalinotérreo, hidróxidos de metal alcalinotérreo, carbonatos de metal

25 alcalino, bicarbonatos de metal alcalino, hidróxidos de metal

alcalino, hidruros de metal alcalino, alcóxidos de metal alcalino, hidruros de metal alcalinotérreo, dialquilaminos de metal alcalino (de preferencia diisopropilamida de litio), bis(trialquilsilil)amidas de metal alcalino (de preferencia bis(trimetilsilil)amida de sodio), trialquilaminas (de preferencia diisopropiletilamina o trietilamina) o aminas aromáticas (de preferencia piridina). Los solventes inertes pueden incluir, pero no están limitados a acetonitrilos, éteres dialquílicos (de preferencia éter dietílico), éteres cíclicos (de preferencia tetrahydrofurano o 1,4-dioxano), *N,N*-dialquilacetamidas (de preferencia dimetilacetamida), *N,N*-dialquilformamidas (de preferencia dimetilformamida), dialquilsulfóxidos (de preferencia sulfóxido de dimetilo), hidrocarburos aromáticos (de preferencia benceno o tolueno) o haloalcanos (de preferencia cloruro de metileno). Las temperaturas de reacción que se prefieren varían de la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del solvente empleado. Las reacciones pueden llevarse a cabo en recipientes de vidrio convencionales o en una o más unidades sintetizadoras paralelas disponibles comercialmente. Los ácidos borónicos o ésteres de ácido borónico no disponibles comercialmente pueden obtenerse del haluro de arilo sustituido opcionalmente correspondiente como el descrito por Gao et al., *Tetrahedron*, 50:979-988 (1994), la cual se incorpora en la presente a manera de referencia en su totalidad.

También se apreciará por alguien experto en la técnica que los compuestos de la fórmula (I; $R^4 = \text{Cl, Br, I, OSO}_2\text{CF}_3$) se pueden convertir en el ácido borónico o éster de boronato y después tratarse con el haluro de arilo o heteroarilo sustituido opcionalmente deseado en etapas individuales o en tándem como se describe por Baudoin et al., *J. Org. Chem.* 67:1199-1207 (2002), el cual se incorpora en la presente a manera de referencia en su totalidad.

Los compuestos de la fórmula (I; $R^4 = -\text{NR}^{10}\text{R}^{11}, -\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$) de la presente invención pueden prepararse a partir de los compuestos de la fórmula (I; $R^4 = \text{Cl, Br, I, OSO}_2\text{CF}_3$) después de una reacción con la amina, amida o lactama adecuada, en presencia de un catalizador metálico, con o sin una base en un solvente inerte. Los catalizadores metálicos incluyen, pero no están limitados a, sales o complejos de Cu, Pd, o Ni (por ejemplo, CuI , $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, $\text{NiCl}(\text{OAc})_2$, $\text{Ni}(\text{COD})_2$). Las bases pueden incluir, pero no están limitadas a, carbonatos de metal alcalino, hidruros de metal alcalino, alcóxidos de metal alcalino (de preferencia, *ter*-butóxido de sodio), y bis(trialquilsilil)amidas de metal alcalino (de preferencia, bis(trimetilsilil)amida de litio). Un ligando de soporte, tal como, pero no limitado a *L*-prolina o dimetiletilendiamina se usa comúnmente. Los solventes inertes pueden incluir, pero no están limitados a, éteres cíclicos (de preferencia, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano), *N,N*-

dialquilformamidas (de preferencia, dimetilformamida), sulfóxidos de dialquilo (de preferencia sulfóxido de dimetilo) o hidrocarburos aromáticos (de preferencia benceno o tolueno). Las temperaturas de reacción que se prefieren varían de la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del solvente empleado. Las reacciones se pueden llevar a cabo en recipientes de vidrio convencionales o en un recipiente de reacción sellado.

También se apreciará por alguien de capacidad ordinaria en la técnica que los alcoholes secundarios de la fórmula (VII; $R^4 = Cl, Br, I$) pueden protegerse como, pero no limitados a, éteres silílicos tales como éter ter-butildimetilsilílico mediante métodos que sean familiares para alguien de capacidad en la técnica de síntesis orgánica. Los derivados de éter silílico de la fórmula (VII; $R^4 = Cl, Br, I$) se pueden convertir después en derivado de éteres silílicos de la fórmula (VII; $R^4 = arilo, heteroarilo, -NR^{10}R^{11}, -NR^{12}C(O)R^{13}$) mediante los métodos mencionados arriba. El grupo sililo puede ser removido mediante tratamiento con fluoruro de tetrabutylamonio para dar los compuestos de la fórmula (VII). Los compuestos de la fórmula (VII) pueden convertirse en compuestos de la fórmula (I) mediante los métodos mencionados arriba.

Los compuestos de las fórmulas I(A-E) pueden obtenerse en forma enantioméricamente pura (R) y (S) mediante

cristalización con sales quirales como se conocen bien por los expertos en la técnica, o como alternativa, pueden aislarse a través de HPLC quiral empleando columnas quirales disponibles comercialmente. Los compuestos de la fórmula (VII) o los
5 derivados de éter, tales como los éteres ter-butildimetilsilílico de los compuestos de la fórmula (VII) también pueden obtenerse como forma (R) y (S) enantioméricamente pura mediante cristalización con sales quirales como se conoce bien por los expertos en la técnica, o
10 como alternativa, pueden aislarse a través de HPLC quiral empleando columnas quirales disponibles comercialmente.

Se apreciará que los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden contener centros asimétricos. Estos centros asimétricos pueden estar ya sea independientemente en
15 la configuración R o S y estos compuestos son capaces de girar un plano de luz polarizada en un polarímetro. Si este plano de luz polarizada se causa porque el compuesto gira en dirección levógira, el compuesto se dice que es el estereoisómero (-) del compuesto. Si se hace que este plano
20 de luz polarizada gire por el compuesto en dirección dextrógira, se dice que el compuesto es el estereoisómero (+) del compuesto. Será aparente por aquellos expertos en la técnica que ciertos compuestos útiles de acuerdo con la invención también pueden exhibir isomerismo geométrico. Se
25 debe entender que la presente invención incluye isómeros y

estereoisómeros geométricos individuales y mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas, de los compuestos de las fórmulas I(A-E) anteriormente en la presente. Estos isómeros pueden separarse de sus mezclas, mediante la aplicación o
5 adaptación de métodos conocidos, por ejemplo técnicas cromatográficas y técnicas de recristalización, o se preparan por separado a partir de los isómeros adecuados de sus intermediarios.

Los compuestos radiomarcados de la invención se
10 sintetizan por un número de medios bien conocidos por aquellos de capacidad ordinaria en la técnica, por ejemplo, usando materiales de partida incorporando en los mismos uno o más radioisótopos. Los compuestos de la presente invención en donde un radioisótopo estable, tal como carbono-14, tritio,
15 yodo-121, u otro radioisótopo ha sido introducido sintéticamente son agentes de diagnóstico útiles para identificar áreas del cerebro o sistema nervioso central que pudieran ser afectadas por trastornos en que los transportadores de norepinefrina, dopamina o serotonina y su
20 mecanismo de reabsorción estén implicados.

La presente invención proporciona composiciones que contienen los compuestos descritos en la presente, incluyendo, en particular, composiciones farmacéuticas que comprenden cantidades terapéuticamente efectivas de los compuestos y
25 vehículos farmacéuticamente aceptables.

Un objetivo más de la presente invención es proporcionar kits que tengan una pluralidad de ingredientes activos (con o sin vehículo) los cuales, juntos, puedan utilizarse efectivamente para llevar a cabo las nuevas
5 terapias de combinación de la invención.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica nueva que sea efectiva, en y por sí misma, para su utilización en una terapia de combinación benéfica ya que incluye una pluralidad
10 de ingredientes activos que pueden utilizarse de acuerdo con la invención.

La presente invención también proporciona kits o envases individuales que combinan dos o más ingredientes activos útiles para tratar la enfermedad. Un kit puede
15 proporcionar (solo o en combinación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable) los compuestos de las fórmulas I(A-E), y el ingrediente activo adicional (solo o en combinación con diluyente o vehículo) seleccionado de un antagonista del receptor de serotonina 1A, un antagonista del
20 receptor de neurocinina-1 selectivo y un precursor de norepinefrina.

En la práctica, los compuestos de la presente invención se pueden administrar generalmente en forma parenteral, intravenosa, subcutánea, intramuscular, colónica,
25 nasal, intraperitoneal, rectal u oral.

Los productos de acuerdo con la invención pueden presentarse en formas que permitan su administración por la ruta más adecuada y la invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen al menos un producto

5 de acuerdo con la invención los cuales son adecuados para usarse en medicina humana o veterinaria. Estas composiciones pueden prepararse de acuerdo con los métodos comunes, usando uno o más adyuvantes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los adyuvantes comprenden, entre otros,

10 diluyentes, medios acuosos estériles y los diferentes solventes orgánicos no tóxicos. Las composiciones pueden presentarse en forma de comprimidos, píldoras, gránulos, polvos, soluciones o suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires o jarabes, y pueden contener uno o más

15 agentes seleccionados del grupo que comprende edulcorantes, saborizantes, colorantes o estabilizadores para obtener así preparaciones farmacéuticamente aceptables.

La elección de un vehículo y el contenido de sustancia activa en el vehículo se determinan generalmente de

20 acuerdo con las propiedades de solubilidad y químicas del producto, el modo de administración particular y las provisiones que se observarán en práctica farmacéutica. Por ejemplo, excipientes tales como lactosa, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato dicálcico y agentes

25 desintegrantes tales como almidón, ácidos alginicos y ciertos

silicatos complejos combinados con lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio y talco pueden usarse para preparar comprimidos. Para preparar una cápsula, es adecuado usar lactosa y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se usan suspensiones acuosas pueden contener agentes emulsionantes o agentes que faciliten la suspensión. Diluyentes tales como sucrosa, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, glicerol y cloroformo o mezclas de los mismos también pueden ser usados.

Para administración parenteral, emulsiones, suspensiones o soluciones de los productos de acuerdo con la invención en aceite vegetal, por ejemplo, aceite de ajonjolí, aceite de cacahuete o aceite de olivo, o soluciones acuosas orgánicas tales como agua y propilenglicol, éteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo, así como soluciones acuosas estériles de las sales farmacéuticamente aceptables son usados. Las soluciones de las sales de los productos de acuerdo con la invención son especialmente útiles para su administración por inyección intramuscular o subcutánea. Las soluciones acuosas, que también comprenden soluciones de las sales en agua destilada pura, se pueden usar para administración intravenosa con la condición de que su pH se ajuste adecuadamente, de que se regulen en pH de manera juiciosa y se hagan isotónicas con una cantidad suficiente de glucosa o cloruro de sodio y de que sean esterilizadas por

calentamiento, irradiación o microfiltración.

Las composiciones adecuadas que contienen los compuestos de la presente invención pueden prepararse por medios convencionales. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden disolver o suspender en un vehículo adecuado para usarse en un nebulizador o un aerosol de suspensión o suspensión o solución, o pueden ser absorbidos o adsorbidos sobre un vehículo sólido adecuado para usarse en un inhalador de polvo seco.

Las composiciones sólidas para administración rectal incluyen supositorios formulados de acuerdo con métodos conocidos y que contienen al menos uno de los compuestos de las fórmulas I(A-E).

El porcentaje de ingrediente activo en las composiciones de la presente invención puede ser variado, siendo necesario que debe constituir una proporción tal que se obtenga una dosis adecuada. Obviamente, varias formas de dosis única pueden administrarse aproximadamente al mismo tiempo. La dosis empleada se determinará por el médico, y depende del efecto terapéutico deseado, la ruta de administración y la duración del tratamiento, y la condición del paciente. En el adulto, las dosis son generalmente de alrededor de 0.01 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, de preferencia aproximadamente 0.01 a alrededor de 10 mg/kg de peso corporal al día por inhalación, alrededor de

0.01 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, de preferencia 0.1 a 70 mg/kg de peso corporal, más especialmente 0.5 a 10 mg/kg de peso corporal al día por administración oral y alrededor de 0.01 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, de preferencia 0.01 a 10 mg/kg de peso corporal al día por administración intravenosa. En cada caso particular, las dosis se determinarán de acuerdo con los factores distintivos para el sujeto que será tratado, tales como edad, peso, estado general de salud y otras características que pueden influenciar la eficacia del producto medicinal.

Los productos de acuerdo con la presente invención pueden administrarse tan frecuentemente como sea necesario para obtener el efecto terapéutico deseado. Algunos pacientes pueden responder rápidamente a una dosis más alta o más baja y pueden encontrar dosis de mantenimiento mucho más débiles adecuadas. Para otros pacientes, puede ser necesario tener tratamientos a largo plazo a la cantidad de 1 a 4 dosis al día, de acuerdo con los requerimientos fisiológicos de cada paciente particular. Generalmente, el producto activo puede administrarse oralmente 1 a 4 veces al día. No sobra decir que, para otros pacientes, será necesario prescribir no más de una o dos dosis al día.

La presente invención proporciona compuestos que inhiben la absorción sináptica de norepinefrina, dopamina y serotonina y que por lo tanto se cree que son útiles para

tratar un trastorno que es creado por o depende de una disponibilidad reducida de serotonina, norepinefrina o dopamina. Aunque los compuestos de las fórmulas I(A-E) inhiben la absorción de norepinefrina, dopamina y serotonina sinápticas, en cualquier compuesto individual, estos efectos inhibitorios pueden manifestarse en las mismas concentraciones o dosis o en concentraciones o dosis ampliamente diferentes. Como resultado, algunos compuestos de las fórmulas I(A-E) son útiles para tratar este trastorno a dosis a las cuales la absorción de norepinefrina sináptica pueda ser inhibida sustancialmente pero a las cuales la absorción de serotonina sináptica o la absorción de dopamina no sea inhibida sustancialmente, o viceversa. Asimismo, algunos compuestos de las fórmula I(A-E) son útiles para tratar este trastorno a dosis a las cuales la absorción de dopamina sináptica puede ser inhibida sustancialmente pero a las cuales la absorción de norepinefrina o serotonina sináptica no sea inhibida sustancialmente, o viceversa. Y, de manera inversa, algunos compuestos de las fórmula I(A-E) son útiles para tratar un trastorno a dosis en las cuales la absorción de serotonina sináptica pueda ser inhibida sustancialmente pero a las cuales la absorción de norepinefrina o dopamina sináptica no sea inhibida sustancialmente, o viceversa. Otros compuestos de las fórmulas I(A-E) son útiles para tratar este trastorno a dosis a las cuales se inhiban sustancialmente la absorción de

norepinefrina, dopamina y serotonina sinápticas.

La presente invención proporciona compuestos en los que los efectos inhibitorios en la absorción de serotonina y norepinefrina ocurren a concentraciones similares o incluso a las mismas concentraciones de otros compuestos, mientras que los efectos en la inhibición de absorción de dopamina ocurren a concentraciones o dosis ampliamente diferentes. Como resultado, algunos compuestos de las fórmulas I(A-E) son útiles para tratar este trastorno a dosis a las cuales la absorción de serotonina y norepinefrina sinápticas puede ser inhibida sustancialmente pero a las cuales la absorción de dopamina sináptica no sea inhibida sustancialmente, o viceversa.

La presente invención proporciona compuestos en los que los efectos inhibitorios en la absorción de serotonina y dopamina ocurren a concentraciones similares o incluso a las mismas concentraciones de estos compuestos aunque los efectos de inhibición de absorción de norepinefrina ocurran a concentraciones o dosis ampliamente diferentes. Como resultado, algunos compuestos de las fórmulas I(A-E) son útiles para tratar este trastorno a dosis a las cuales la absorción de serotonina y dopamina sinápticas puede ser inhibida sustancialmente pero a las cuales la absorción de norepinefrina sináptica no sea inhibida sustancialmente, o viceversa.

La presente invención proporciona compuestos en los que los efectos inhibitorios en la absorción de norepinefrina y dopamina ocurren a concentraciones similares o incluso las mismas concentraciones de estos compuestos mientras que los efectos en la inhibición de absorción de dopamina ocurren a concentraciones o dosis ampliamente diferentes. Como resultado, algunos de los compuestos de las fórmulas I(A-E) son útiles para tratar este trastorno a dosis a las cuales la absorción de norepinefrina y dopamina sinápticas puede ser inhibida sustancialmente pero a las cuales la absorción de serotonina sináptica no sea inhibida sustancialmente, o viceversa.

La presente invención proporciona compuestos en los que los efectos inhibitorios en la absorción de norepinefrina, dopamina y serotonina ocurren a la concentración similar o incluso la misma. Como resultado, algunos compuestos de las fórmula I(A-E) son útiles para tratar este trastorno a dosis en las cuales la absorción de norepinefrina, dopamina y serotonina sinápticas pueden ser inhibidas todas.

Las concentraciones o dosis a las cuales un compuesto de prueba inhibe la absorción de norepinefrina, dopamina y serotonina sinápticas se determina fácilmente por el uso de técnicas y ensayos estándares bien conocidos y apreciados por alguien de capacidad ordinaria en la técnica. Por ejemplo, el grado de inhibición a una dosis particular en

ratas puede determinarse mediante el método de Dudley, J. *Pharmacol Exp Ther* 217:834-840 (1981), el cual se incorpora en la presente a manera de referencia en su totalidad.

La dosis inhibitoria terapéuticamente efectiva es
5 una que es efectiva para inhibir sustancialmente la absorción de norepinefrina sináptica, la absorción de dopamina sináptica o la absorción serotonina sináptica o inhibir la absorción sináptica de dos o más de absorción de norepinefrina, dopamina y serotonina. La dosis inhibitoria terapéuticamente efectiva
10 puede determinarse fácilmente por aquellos expertos en la técnica usando técnicas de búsqueda de dosis convencionales y resultados análogos obtenidos en los sistemas de prueba descritos arriba.

Los compuestos de esta invención proporcionan un
15 índice terapéutico particularmente benéfico en relación a otros compuestos disponibles para el tratamiento de trastornos similares. Sin intentar ser limitados por teoría, se cree que esto se debe, al menos en parte, a que algunos de los compuestos que tienen afinidades más altas de unión para uno o
20 más de los transportadores de neurotransmisores, por ejemplo, selectividad hacia la proteína transportadora de norepinefrina ("NET", por sus siglas en inglés) sobre los transportadores de otros neuroquímicos, por ejemplo, la proteína transportadora de dopamina ("DAT", por sus siglas en inglés) y la proteína
25 transportadora de serotonina ("SERT", por sus siglas en

inglés).

Otros compuestos de la presente invención pueden demostrar selectividad hacia la SERT sobre los transportadores para otros neuroquímicos, por ejemplo, la DAT y la NET.

5 Aún otros compuestos de la presente invención pueden demostrar su selectividad hacia la DAT sobre los transportadores para otros neuroquímicos, por ejemplo, la SERT y la NET.

10 Otros compuestos de la presente invención pueden demostrar selectividad hacia la SERT y la NET sobre el transportador para otro neuroquímico, por ejemplo, la DAT.

Aún otros compuestos de la presente invención pueden demostrar selectividad hacia la SERT y la DAT sobre el transportador para otro neuroquímico, por ejemplo, la NET.

15 Otros compuestos más de la presente invención pueden demostrar selectividad hacia la NET y la DAT sobre el transportador para otro neuroquímico, por ejemplo, la SERT.

Finalmente, otros compuestos poseen afinidad casi idéntica hacia la NET, la DAT y la SERT.

20 Las afinidades de unión son demostradas por un número de medios bien conocidos por los técnicos ordinariamente capacitados, incluyendo, sin limitación, aquellas descritas en la sección de ejemplos en la presente abajo. Brevemente, por ejemplo, extractos que contienen
25 proteínas de células, por ejemplo, células HEK293E, que

expresan las proteínas transportadoras son incubados con ligandos radiomarcados para las proteínas. La unión de los radioligandos a las proteínas es reversible en presencia de otros ligandos proteicos, por ejemplo, los compuestos de la presente invención; esta capacidad de reversión, como se describe abajo, proporciona un medio para medir las afinidades de unión de los compuestos para las proteínas (K_i o IC_{50}). Un valor K_i o IC_{50} para un compuesto es indicador de que el compuesto tiene menos afinidad de unión para una proteína de la que tiene para un compuesto con un K_i o IC_{50} más bajo; de manera inversa, valores K_i o IC_{50} más bajos son indicadores de afinidades de unión más altas.

En consecuencia, la diferencia en selectividad del compuesto para proteínas es indicada por un K_i o IC_{50} más bajo para la proteína para la cual el compuesto es más selectivo, y un valor K_i o IC_{50} más alto para la proteína para la cual el compuesto es menos selectivo. De esta manera, entre más alta la relación en los valores K_i o IC_{50} de un compuesto para proteína A sobre proteína B, mayor es la selectividad de los compuestos para ésta última sobre la primera (la primera teniendo un K_i o IC_{50} más alto y la última teniendo un K_i o IC_{50} más bajo para ese compuesto). Los compuestos proporcionados en la presente poseen una amplia gama de perfiles de selectividad para los transportadores de norepinefrina, dopamina y serotonina como se refleja por las

relaciones de los valores K_i o IC_{50} determinados experimentalmente.

Los compuestos seleccionados ("inhibidores de reabsorción de transportadores de acción individual") de la presente invención tienen potente afinidad de unión para cada uno de los transportadores de amina biogénicos NET, DAT o SERT. Por ejemplo, los compuestos seleccionados de la presente invención poseen potente ($NET\ K_i$ o $IC_{50} < 100\ nM$) y selectiva afinidad de unión para NET, en donde la relación K_i o IC_{50} de DAT/NET y SERT/NET es mayor que 10:1. Otros compuestos seleccionados de la presente invención poseen potente ($SERT\ K_i$ o $IC_{50} < 100\ nM$) afinidad de unión para SERT, en donde la relación K_i o IC_{50} de NET/SERT y DAT/SERT es mayor que 10:1. Otros compuestos de la presente invención poseen afinidad de unión potente ($DAT\ K_i$ o $IC_{50} < 100\ nM$) y selectiva para DAT, en donde la relación K_i o IC_{50} de NET/DAT y SERT/DAT es mayor que 10:1.

Los compuestos seleccionados ("inhibidores de reabsorción de transportadores de doble acción") de la presente invención tienen potente afinidad de unión para dos de los transportadores de amina biogénicos, NET, DAT o SERT. Por ejemplo, compuestos seleccionados de la presente invención poseen potente (valores K_i o IC_{50} de NET y SERT, $< 100\ nM$) y selectiva afinidad de unión para NET y SERT, en donde la relación K_i de DAT/NET y DAT/SERT es mayor que 10:1 en donde

811

la relación K_i o IC_{50} de SERT/NET o NET/SERT es menor que 10:1. Otros compuestos seleccionados de la presente invención poseen potente (valores K_i o IC_{50} de NET y DAT < 100 nM) y selectiva afinidad de unión para NET y DAT, en donde la
5 relación K_i de SERT/NET y SERT/DAT es mayor que 10:1 mientras que la relación K_i o IC_{50} de DAT/NET o NET/DAT es de menos de 10:1. Otros compuestos seleccionados de esta invención poseen potente (valores K_i o IC_{50} de DAT y SERT < 100 nM) y selectiva afinidad de unión para DAT y SERT, en donde la relación K_i o
10 IC_{50} de NET/DAT y SERT/DAT es mayor que 10:1 mientras que la relación K_i o IC_{50} de SERT/NET o NET/SERT es menor que 10:1.

Los compuestos seleccionados ("inhibidores de reabsorción de transportadores de triple acción") de la presente invención tienen potente afinidad de unión
15 simultáneamente para los tres transportadores de amina biogénicos, NET, DAT o SERT. Por ejemplo, compuestos seleccionados de esta invención poseen potente actividad de unión (valores K_i o IC_{50} de NET, DAT y SERT < 100 nM) en donde las relaciones K_i o IC_{50} de NET/DAT, NET/SERT, DAT/NET, DAT/SERT, SERT/NET y SERT/DAT son todas de menos de 10:1.
20

Los compuestos seleccionados de la presente invención tienen potente actividad de unión (valores K_i o IC_{50} < 100 nM) para uno, dos, o tres de los transportadores de amina biogénicos, NET, DAT y SERT en donde las relaciones K_i o
25 IC_{50} para cualquiera de NET/SERT, NET/DAT, DAT/NET, DAT/SERT,

SERT/NET y SERT/DAT están fuera de los límites definidos para los "inhibidores de reabsorción de transportadores de acción individual, doble o triple" definidos arriba.

Los compuestos seleccionados de la presente
5 invención tienen afinidad de unión menos potente (valores K_i o IC_{50} entre 100 nM y 1,000 nM) para uno, dos o tres de los transportadores de amina biogénicos, NET, DAT y SERT, en donde las relaciones K_i o IC_{50} para cualquiera de NET/SERT, NET/DAT, DAT/NET, DAT/SERT, SERT/NET y SERT/DAT están dentro de los
10 límites definidos para los inhibidores de reabsorción de transportadores de acción individual, doble o triple" definidos arriba.

Finalmente, los compuestos seleccionados de la presente invención tienen afinidad de unión menos potente
15 (valores K_i o IC_{50} entre 100 nM y 1,000 nM) para uno, dos o tres de los transportadores de amina biogénicos, NET, DAT y SERT, en donde las relaciones K_i o IC_{50} para cualquiera de NET/SERT, NET/DAT, DAT/NET, DAT/SERT, SERT/NET y SERT/DAT están fuera de los límites definidos para los "inhibidores de
20 reabsorción de transportadores de acción individual, doble o triple" definidos arriba.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar modalidades de la presente invención pero por ningún
25 motivo se intenta que limiten su alcance.

Ejemplo 1

Preparación de (+)-2-metil-5-(naftalen-2-iloxi)-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato

Etapa A: A una solución de 3-bromobenzaldehído (75.5 g, 408 mmoles) en metanol (500 mL) a 0°C se le añadió metilamina (40% en acuoso, 38 g, 4.90 mmoles) y yodo (1 g, 3.9 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió borohidruro de sodio (23.2 g, 614 mmoles) en porciones. La mezcla se agitó a 0°C durante 5 horas. El solvente se removió, y el residuo se recogió con agua y diclorometano. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar la bencilamina (80 g, de cruda) como un aceite amarillo claro: ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.48 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 1H), 2.46 (s, 3H); ESI MS m/z 200 [M+H]⁺.

Etapa B: Una solución de la bencilamina (26.4 g, 131 mmoles) de la etapa A anterior, ácido acrílico (9.5 g, 131 mmoles) y piridina (150 mL) se llevó a reflujo durante 2 horas. El solvente se removió y el residuo se secó al vacío para dar el ácido (37.6 g, crudo) como un aceite amarillo claro: ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.75-7.68 (m, 2H), 7.48-7.43 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.84 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H); ESI MS m/z 272 [M+H]⁺.

Etapa C: Una mezcla del ácido (80 g, crudo) de la

etapa B anterior y ácido triflico (3.50 g, 2,333 mmoles) se calentó a 120°C durante 72 horas. Después de enfriar a la temperatura ambiente, la mezcla se diluyó lentamente con agua (1,000 mL) a 0°C. La mezcla acuosa se ajustó con NaOH a pH =

5 9. el producto se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar la cetona (38 g, crudo): ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.52-7.51 (m, 1H), 7.38-7.37 (m, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 2.84 (m, 4H), 2.43 (s, 9H); ESI MS m/z 254 [M+H]⁺.

10 Etapa D: A una solución de la cetona (1.9 g, 7.3 mmoles) en metanol (20 mL) se le añadió NaBH₄ (418 mg, 11.0 mmoles) en porciones a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. El solvente se removió, y el residuo se recogió con diclorometano/agua. La capa orgánica se separó, se lavó con

15 salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el alcohol (2.1 g, crudo) como un aceite oscuro: ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.60-7.42 (m, 1H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 4.86-4.82 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.72-3.67 (m, 1H), 3.22-3.18 (m, 1H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.34 (s, 3H),

20 2.14-2.07 (m, 1H), 1.95-1.91 (m, 1H); ESI MS m/z 256 [M+H]⁺.

Etapa E: Una mezcla del alcohol de la etapa D anterior (15.2 g, crudo), cloruro de t-butildimetilsililo (10 g, 66 mmoles), imidazol (11.1 g, 166 mmoles) y DMF (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se

25 diluyó con agua, se lavó con solución acuosa saturada de

221

NaHCO₃, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó con cromatografía (98:1.8:0.2 a 95:4.5:0.5 diclorometano/metanol/hidróxido de amonio concentrado) para dar el éter TBS (12 g, 59%) como un
5 aceite café: ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.01 (s, 1H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.82 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 3.64-3.61 (m, 1H), 3.27-3.18 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.80-1.63 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.097-0.085 (m, 6H); ESI MS m/z 370 [M+H]⁺.

10 Etapa F: A una solución del bromuro (12 g, crudo) de la etapa E en DMSO (120 mL) se le añadieron bis(pinacolato(diboro (8.7 g, 34.1 mmoles) y acetato de potasio (9.5 g, 97 mmoles). La mezcla se purgó con argón. Se
añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio (1.9
15 mg, 2.5 mmoles) a la mezcla. La reacción se calentó a 85°C durante 1.5 horas. Luego de enfriar a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y
20 se concentró para dar el éster boronato deseado (19 g, crudo) como un líquido negro espeso: ESI MS m/z 418 [M+H]⁺.

Etapa G: El éster de boronato (19 g, crudo) de la etapa F anterior, 3-cloro-piridazina (4.8 g, 42 mmoles) y carbonato de cesio (21 g, 63 mmoles) se suspendieron en DMF
25 (120 mL) y agua (30 mL). La mezcla se purgó con argón. Se

añadió a la mezcla 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocendicloropaladio (240 mg, 0.33 mmoles). La mezcla se calentó a 100°C durante 2 horas. Después de enfriar a la temperatura ambiente, la mezcla de
5 reacción se diluyó con diclorometano, y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía por vaporización (98:1.8:0.2 a 95:4.5:0.5 diclorometano/metanol/hidróxido de
10 amonio concentrado) para dar 5-(ter-butildimetilsililoxi)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina (4.7 g, 40% para 2 etapas) como un aceite. Este aceite se resolvió usando una columna Chiralcel OD (eluyente: 80 Hep:20 IPA:0.1 DEA para dar enantiómero (+) (2.3 g, 98%, ($[\alpha]^{25}_D$,
15 +26.9° (C, 0.29 de Metanol) y enantiómero (-) (2.3 g, 98%, $[\alpha]^{25}_D$, -23.2° (C, 0.28 metanol)): ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.15 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.91-7.84 (m, 3H), 7.54-7.50 (m, 2H), 4.96 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.26-4.05 (m, 1H), 3.85-3.73 (m, 1H), 3.30-3.21 (m, 1H), 2.97-2.91 (m, 1H), 2.32 (s, 3H),
20 1.95-1.85 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.097-0.085 (m, 6H); ESI MS m/z 370 [M+H]⁺.

Etapa H: A la solución de la (-)-5-(ter-butildimetilsililoxi)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina (2.14 g, 5.8 mmoles) de la etapa
25 G anterior en THF se le añadió TBAF (1.0 M en THF, 10 mL, 10

mmoles) La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se removi6. El residuo se purific6 mediante cromatografía por vaporización (972.7:03 a 93:63:0.7 de acetato de etilo/metanol/hidróxido de amonio concentrado) para dar (-)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-5-ol (1.34 g, 90%) como un sólido blanco ($[\alpha]^{25}_D$ -28.6°, (C, 0.18 de metanol)): ESI MS m/z 256 [M+H]⁺.

Etapa I: A una solución de (-)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-5-ol (17.8 mg, 0.070 mmoles) de la etapa H anterior en metanol (1 mL) se le aadi6 ácido L-tartárico (11 mg, 0.073 mmoles) seguido por la adición lenta de agua (5 mL). La solución resultante se liofilizó durante la noche para dar (-)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-5-ol, sal tartrato (28 mg, 97%, AUC HPLC>99%) como un sólido blanquecino: p.f: 102-104°C; ¹H RMN (CD₃OD, 500 MHz) δ 9.18 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.7, 4.9 Hz, 1H), 7.69-7.62 (m, 1H), 5.09-5.07 (m, 1H), 4.88-4.81 (m, 1H), 4.45-4.41 (m, 1H), 3.50-3.44 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.24-2.22 (m, 1H); ESI MS m/z 256 [M+H].

Etapa J: A una solución de (-)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-5-ol (80 mg, 0.31) de la etapa H anterior en THF (5 mL) se le aadi6 naftalen-2-

ol (67 mg, 0.47 mmoles), tributilfosofina (95 mg, 0.47 mmoles) y 1,1'-(azodicarboil)dipiperidina (118 mg, 0.47 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluyó con 5 diclorometano y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (98:2 a 95:5 de acetato de etilo/metanol), seguida por HPLC para dar la (+)-5-(naftalen-2-iloxi)-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-10 benzo[c]azepina (60 mg, 48%) como un sólido tipo goma.

Etapa K: A una solución del producto (45 mg, 0.12 mmoles) de la etapa J anterior en metanol (1 mL) se le añadió ácido L-tartárico (17 mg, 0.12 mmoles) seguido por la adición de agua (5 mL). La solución resultante se liofilizó durante 15 la noche para dar (+)-5-(naftalen-2-iloxi)-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato (58 mg, 94%, AUC HPLC>99%) como un sólido blanco: p.f. 122-124°C; ¹H RMN (CD₃OD, 500 MHz) δ 9.18 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81-7.76 (m, 4H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.34-7.31 (m, 2H), 5.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.88-4.81 (m, 1H), 4.60-4.56 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.98-3.90 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.54-2.48 (m, 2H); 20 ESI MS m/z 382 [M+H].

Ejemplo 2Preparación de (+)-5-(4-clorofenoxi)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato

Este compuesto se preparó a partir de (-)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-5-ol de la etapa H en el ejemplo 1 y 4-clorofenol, siguiendo los procedimientos de las etapas J y K en el ejemplo 1. (+)-5-(4-clorofenil)-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato (AUC HPLC >99%) como un sólido blanco: p.f. 106-108°C; ¹H RMN (CD₃OD, 500 MHz) δ 9.18 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.20-8.17 (m, 2H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.7, 38 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 90 Hz, 2H), 5.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.92-4.84 (m, 1H), 4.52-4.46 (m, 1H), 4.42 (s, 3H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.56-3.50 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.46-2.37 (m, 2H); ESI MS m/z 366 [M+H].

Ejemplo 3Preparación de (+)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-5-(p-toliloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato

Este compuesto se preparó a partir de (-)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-5-ol de la etapa H en el ejemplo 1 y p-cresol, siguiendo los procedimientos de las etapas J y K en el ejemplo 1. (+)-2-Metil-8-(piridazin-3-il)-5-(p-toliloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato (AUC HPLC >99%) es un sólido

blanco: p.f. 104-106°C; ^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz) δ 9.18 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.20-8.18 (m, 2), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.7, 3.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.96-4.88 (m, 1H), 4.55-4.52 (m, 1H), 4.43 (s, 3H), 3.98-3.93 (m, 1H), 3.60-3.58 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.54-2.35 (m, 2H); ESI MS m/z 346 $[\text{M}+\text{H}]$.

Ejemplo 4

Preparación de (+)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-5-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato

Este compuesto se preparó a partir de (-)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-5-ol de la etapa H en el ejemplo 1 y 4-(trifluorometoxi)fenol, siguiendo los procedimientos de las etapas J y K en el ejemplo 1.

(+)-2-Metil-8-(piridazin-3-il)-5-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato (AUC HPLC 98.4%) es un sólido blanco: p.f. 104-106°C; ^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz) δ 9.18 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.20-8.18 (m, 2H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.7, 3.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.92-4.84 (m, 1H), 4.50-4.47 (m, 1H), 4.42 (s, 3H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.58-3.52 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.54-2.38 (m, 2H); ESI MS m/z 416 $[\text{M}+\text{H}]$.

Ejemplo 5

Preparación de (+)-5-(3,5-difluorofenoxi)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato

5 Este compuesto se preparó a partir de (-)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-5-ol de la etapa H en el ejemplo 1 y 3,5-difluorofenol, siguiendo los procedimientos de las etapas J y K en el ejemplo 1. (+)-5-(3,5-Difluorofenoxi)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato (AUC HPLC >99%) es un sólido blanco: p.f. 94-96°C; ¹H RMN (CD₃OD, 500 MHz) δ 9.18 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.22-8.20 (m, 2H), 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.7, 3.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.78-6.75 (m, 2H), 6.58-6.53 (m, 1H), 5.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.88-4.81 (m, 1H), 4.58-4.53 (m, 1H), 4.43 (s, 3H), 3.92-3.82 (m, 1H), 3.65-3.58 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.58-2.40 (m, 2H); ESI MS m/z 368 [M+H].

Ejemplo 6

20 Preparación de (+)-4-(2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-5-iloxi)benzonitrilo, sal tartrato

25 Este compuesto se preparó a partir de (-)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-5-ol de la etapa H en el ejemplo 1 y 4-hidroxibenzonitrilo, siguiendo los procedimientos en las etapas J y K en el ejemplo 1. (+)-

4-(2-Metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-5-iloxi)benzonitrilo, sal tartrato (AUC HPLC >99%) es un sólido blanco: p.f. 94-96°C; ¹H RMN (CD₃OD, 500 MHz) δ 9.18 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.21-8.19 (m, 2H), 8.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70-7.65 (m, 3H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.92 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.88-4.81 (m, 1H), 4.56-4.52 (m, 1H), 4.43 (s, 3H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.65-3.58 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.66-2.40 (m, 2H); ESI MS m/z 357 [M+H].

Ejemplo 7

10 Preparación de (+)-5-(3,4-diclorofenoxi)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato

Este compuesto se preparó a partir de (-)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-5-ol de la etapa H en el ejemplo 1 y 3,4-diclorofenol, siguiendo los procedimientos de las etapas J y K en el ejemplo 1. (+)-5-(3,4-Diclorofenoxi)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato (AUC HPLC 988%) es un sólido blanco: p.f. 102-104°C; ¹H RMN (CD₃OD, 500 MHz) δ 9.18 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.21-8.19 (m, 2H), 8.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82-7.80 (m, 1H), 7.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.88-4.80 (m, 1H), 4.53-4.45 (m, 1H), 4.42 (s, 3H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.60-3.52 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.56-2.38 (m, 2H); ESI MS m/z 400 [M+H].

Ejemplo 8

Preparación de (+)-5-(3,4-difluorofenoxi)-2-metil-8-
(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal
tartrato

5 Este compuesto se preparó a partir de (-)-2-metil-8-
 (piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-5-ol de
 la etapa H en el ejemplo 1 y 3,4-difluorofenol, siguiendo los
 procedimientos de las etapas J y K en el ejemplo 1. (+)-5-
 (3,4-Difluorofenoxi)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-
10 tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato (AUC HPLC >99%) es
 un sólido blanco: p.f. 100-102°C; ¹H RMN (CD₃OD, 500 MHz) δ
 9.18 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.21-8.19 (m, 2H), 8.11 (d, J = 79
 Hz, 1H), 7.83-7.80 (m, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19-
 7.13 (m, 1H), 7.09-7.05 (m, 1H), 6.89-6.87 (m, 1H), 5.73 (d, J
15 = 7.3 Hz, 1H), 4.89-4.81 (m, 1H), 4.60-4.50 (m, 1H), 4.44 (s,
 3H), 3.96-3.88 (m, 1H), 3.64-3.55 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.56-
 2.38 (m, 2H); ESI MS m/z 368 [M+H].

Ejemplo 9

Preparación de (+)-5-(2,4,-difluorofenoxi)-2-metil-8-
20 (piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal
tartrato

 Este compuesto se preparó a partir de (-)-2-metil-8-
 (piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-5-ol de
 la etapa H en el ejemplo 1 y 2,4-difluorofenol siguiendo los
25 procedimientos de las etapas J y K en el ejemplo 1. (+)-5-

(2,4-Difluorofenoxi)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato (AUC HPLC >99%) es un sólido blanco: p.f. 98-100°C; ¹H RMN (CD₃OD, 500 MHz) δ 9.18 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.21-8.19 (m, 2H), 8.05 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.83-7.80 (m, 1H), 7.56 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.00-6.95 (m, 1H), 6.86-6.83 (m, 1H), 5.62 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.96-4.92 (m, 1H), 4.44-4.41 (m, 3H), 4.44 (s, 3H), 3.95-3.86 (m, 1H), 3.53-3.50 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.56-2.52 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H); ESI MS m/z 368 [M+H].

10

Ejemplo 10

Preparación de (-)-2-metil-5-fenoxi-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato

Etapa A: A la solución de la (+)-5-(ter-butildimetilsiloxi)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina (2.2 g, 58 mmoles) de la etapa G en el ejemplo 1, se le añadió THF (30 mL) TBAF (1.0 M en THF, 10 mL, 10 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se removió. El residuo se purificó mediante cromatografía por vaporización (97:2.7:0.3 a 93:6.3:0.7 de acetato de etilo/metanol/hidróxido de amonio concentrado) para dar 2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-5-ol (1.01 g, 66%) como un sólido blanco $[\alpha]^{25}_D$, +371°, (C, 0.21 de metanol): ESI MS m/z 256 [M+H]⁺.

25

Etapa B: A una solución de (+)-2-metil-8-(piridazin-

3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-5-ol (65 mg, 0.25) de la etapa A en THF (5 mL) se le añadió fenol (73 mg, 0.77 mmoles), tributilfosofina (156 mg, 0.77 mmoles) y 1,1'-(azodicarboil)dipiperidina (192 mg, 0.77 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (98:2 a 95:5 de acetato de etilo/metanol), seguido por HPLC para dar (-)-2-metil-5-fenoxi-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina (52 mg, 62%) como un sólido tipo goma.

Etapa C: A una solución de la ariloxibenzazepina (52 mg, 0.16 mmoles) de la etapa B arriba en metanol (1 mL) se le añadió ácido L-tartárico (23.5 mg, 0.16 mmoles) seguido por la adición lenta de agua (5 mL). La solución resultante se liofilizó durante la noche para dar (-)-2-metil-5-fenoxi-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato (70 mg, 93%, AUC HPLC >99%) como un sólido blanco: p.f 98-100°C; ¹H RMN (CD₃OD, 500 MHz) δ 9.17 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.21-8.18 (m, 2H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82-7.79 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.06 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.95 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.92-4.84 (m, 1H), 4.51-4.48 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.57-3.55 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.46-2.38

(m, 2H); ESI MS m/z 332 [M+H].

Ejemplo 11

Preparación de (-)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-5-(piridin-3-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato

5 Este compuesto se preparó a partir de (+)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-5-ol de la etapa A en el ejemplo 10 y 3-hidroxipiridina, siguiendo los procedimientos de las etapas B y C en el ejemplo 10. La sal (AUC HPLC >99%) es un sólido blanco: p.f. 120-123°C; ^1H RMN

10 (CD_3OD , 500 MHz) δ 9.18 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.36-8.38 (m, 1H), 8.21-8.19 (m, 2H), 8.16 (d, $J = 4.7$, 1H), 8.11 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.83-7.80 (m, 1H), 7.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 40$ Hz, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 5.87 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.92-4.84 (m, 1H), 4.52-4.46 (m, 1H), 4.42 (s, 4H), 3.95-

15 3.85 (m, 1H), 3.60-3.59 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.55-2.42 (m, 2H); ESI MS m/z 333 [M+H].

Ejemplo 12

Preparación de (-)-5-(2-fluorofenoxi)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato

20 Este compuesto se preparó a partir de (+)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-5-ol de la etapa A en el ejemplo 10 y 2-fluorofenol, siguiendo los procedimientos de las etapas B y C en el ejemplo 10. (-)-5-(2-Fluorofenoxi)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-

25 tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato (AUC HPLC >98.4%)

es un sólido blanco: p.f. 96-98°C; ^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz) 9.17 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 8.20-8.19 (m, 2H), 8.06 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.82-7.80 (m, 1H), 7.61 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.12-7.04 (m, 2H), 6.98-6.96 (m, 1H), 5.71 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.00-4.94 (m, 1H), 4.48-4.45 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.98-3.93 (m, 1H), 3.60-3.54 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.55-2.44 (m, 2H); ESI MS m/z 350 $[\text{M}+\text{H}]$.

Ejemplo 13

Preparación de (-)-5-(3-fluorofenoxi)-2-metil-8-(piridazin-3-

il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato

Este compuesto se preparó a partir de (+)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-5-ol de la etapa A en el ejemplo 10 y 3-fluorofenol, siguiendo los procedimientos de las etapas B y C en el ejemplo 10. (-)-5-(3-Fluorofenoxi)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato (AUC HPLC 97.4%) es un sólido blanco: p.f. 96-98°C; ^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz) δ 9.18-9.17 (m, 1H), 8.21-8.18 (m, 2H), 8.11-8.09 (m, 1H), 7.83-7.80 (m, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 6.91-6.83 (m, 2H), 6.70 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.79 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.86-4.84 (m, 1H), 4.52-4.48 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.62-3.52 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.47-2.42 (m, 2H); ESI MS m/z 350 $[\text{M}+\text{H}]$.

Ejemplo 14

Preparación de (-)-5-(3,5-difluorofenoxi)-2-metil-8-
(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal
tartrato

5 Este compuesto se preparó a partir de (+)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-5-ol de la etapa A en el ejemplo 10 y 3,5-difluorofenol, siguiendo los procedimientos de las etapas B y C en el ejemplo 10. (-)-5-(3,5-Difluorofenoxi)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-

10 tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato (AUC HPLC 98.3%) es un sólido blanco: p.f. 120-122°C; ¹H RMN (CD₃OD, 500 MHz) δ 9.17 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.75-8.74 (m, 1H), 8.29 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.81-7.77 (m, 2H),

15 7.50-7.48 (m, 2H), 7.42-7.39 (m, 1H), 6.02 (d, J = 78 Hz, 1H), 4.88-4.80 (m, 1H), 4.65-4.55 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.67-3.60 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.62-2.48 (m, 2H); ESI MS m/z 368 [M+H].

Ejemplo 15

20 Preparación de (-)-2-metil-5-(naftalen-1-iloxi)-8-(piridazin-
3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato

 Este compuesto se preparó a partir de (+)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-5-ol de la etapa A en el ejemplo 10 y 4-hidroxibenzonitrilo, siguiendo

25 los procedimientos de las etapas B y C en el ejemplo 10. (+)-

2-Metil-5-(naftalen-1-iloxi)-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato (AUC HPLC >99%) es un sólido blanco: p.f 100-102°C; ¹H RMN (CD₃OD, 500 MHz) δ 9.17 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 78 Hz, 1H), 8.22-8.19 (m, 2H), 8.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82-7.80 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.92-4.84 (m, 1H), 4.61-4.58 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.70-3.63 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.68-2.52 (m, 2H); ESI MS m/z 382 [M+H].

10

Ejemplo 16

Preparación de (+)- y (-)-2-metil-8-(6-metilpiridazin-3-il)-5-fenoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato

Etapa A: A una solución de 3-bromobenzaldehído (75.5 g, 408 mmoles) en metanol (500 mL) a 0°C se le añadió metilamina (40% en solución acuosa, 38 g, 490 mmoles), y yodo (1 g, 3.9 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió borohidruro de sodio (23.2 g, 614 mmoles) en porciones. La mezcla se agitó a 0°C durante 5 horas. El solvente se removió y el residuo se recogió con agua en diclorometano. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar la bencilamina (80 g, crudo) como un aceite amarillo claro: ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.48 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 1H), 2.46 (s, 3H); ESI MS m/z 200 [M+H]⁺.

25

Etapa B: Una solución de la bencilamina (26.4 g, 131 mmoles) de la etapa A arriba, ácido acrílico (9.5 g, 131 mmoles) y piridina (150 mL) se llevó a reflujo durante 2 horas. El solvente se removió y el residuo se secó al vacío para dar el ácido deseado (37.6 g, crudo) como un aceite amarillo claro: ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.68-7.75 (m, 2H), 7.48-7.43 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.84 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.56 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H); ESI MS m/z 272 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa C: Una mezcla del ácido (80 g, crudo) de la etapa B anterior y ácido trifílico (350 g, 2,333 mmoles) se calentó a 120°C durante 72 horas. Después de enfriar a la temperatura ambiente, la mezcla se diluyó lentamente con agua (1,000 mL) con un enfriamiento de baño de hielo. La mezcla acuosa se ajustó con NaOH a $\text{pH} = 9$. El producto se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar la lactona deseada (38 g, cruda) como un aceite oscuro: ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.52-7.51 (m, 1H), 7.38-7.37 (m, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 2.84 (m, 4H), 2.43 (s, 9H); ESI MS m/z 254 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa D: A una solución de la lactona de la etapa C arriba (1.9 g, 7.3 mmoles) en metanol (20 mL) se le añadió NaBH_4 (418 mg, 11.0 mmoles) en porciones a 0°C . La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. El solvente se removió, y el residuo se recogió con diclorometano/agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó y se concentró para

dar el alcohol deseado (2.1 g, crudo) como un aceite oscuro:
¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.60-7.42 (m, 1H), 7.37-7.33 (m,
 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 4.86-4.82 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H),
 3.72-3.67 (m, 1H), 3.22-3.18 (m, 1H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.34
 5 (s, 3H), 2.14-2.07 (m, 1H), 1.95-1.91 (m, 1H); ESI MS m/z 256
 [M+H]⁺.

Etapa E: A una solución del alcohol (2.1 g, crudo)
 de la etapa D anterior en THF (50 mL) se le añadió fenol (928
 mg, 9.8 mmoles), tributilfosfina (2.0 g, 9.8 mmoles) y 1,1'-
 10 (azodicarboil)dipiperidina (2.48 g, 9.8 mmoles) a temperatura
 ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura
 ambiente durante 5 horas. La mezcla se diluyó con
 diclorometano y se lavó con agua, salmuera, se secó y se
 concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía
 15 (98:2 a 95:5 de acetato de etilo/metanol) para dar el éter
 ariloxi (3.8 g, crudo) como un aceite café: ¹H RMN (CDCl₃, 300
 MHz) δ 7.34-7.22 (m, 5H), 6.96-6.87 (m, 3H), 5.34 (dd, J = 8.2,
 2.6 Hz, 1H), 4.00-3.75 (m, 1H), 3.49-3.31 (m, 3H), 3.12-2.98
 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.18-1.08 (m, 1H); ESI MS m/z 332
 20 [M+H]⁺.

Etapa F: A una solución del bromuro (3.8 g, crudo)
 de la etapa E en DMSO (25 mL) se le añadió
 bis(pinacolato)diboro (25 g, 98 mmoles) y acetato de potasio
 (2.41 g, 24.6 mmoles). La mezcla se purgó con argón. Se
 25 añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocendicloropaladio (600 mg,

082 mmoles) a la mezcla. La reacción se calentó a 85°C durante 1.5 horas. Después de enfriar a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, y se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el éster de boronato deseado (7.0 g, crudo) como un líquido negro espeso: ESI MS m/z 380 $[M+H]^+$.

Etapa G: El éster boronato (3.5 g, crudo) de la etapa F anterior, 3-cloro-6-metilpiridazina (625 mg, 51 mmoles) y carbonato de cesio (4.0 g, 6.8 mmoles) se suspendieron en DMF (20 mL) y agua (5 mL). La mezcla se purgó con argón. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocendicloropaladio (240 mg, 0.33 mmoles) a la mezcla. La mezcla se calentó a 100°C durante 2 horas. Después de enfriar a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía por vaporización (98:1.8:0.2 a 95:4.5:0.5 de diclorometano/metanol concentrado de hidróxido de amonio) para dar 2-metil-8-(6-metilpiridazin-3-il)-5-fenoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina (500 mg, 40% durante 3 etapas) como un aceite.

Etapa I: La base libre de benzazepina de la etapa H anterior se resolvió mediante HPLC quiral preparativa (columna

CHIRALPAK AD, usando 80:20:0.1 de heptano/isopropanol/dietilamina como el eluyente) para dar el enantiómero A $[[\alpha]^{25}_D, +30^\circ, (C, 0.07 \text{ de metanol})$ y el enantiómero B $[[\alpha]^{25}_D, 62.8^\circ (C, 0.07 \text{ de metanol})]$.

5 Etapa J: A una solución del enantiómero A (160 mg, 0.46 mmoles) de la etapa 1 anterior en metanol (2 mL) se le añadió ácido L-tartárico (70 mg, 0.47 mmoles) seguido por la adición lenta de agua (10 mL). La solución resultante se liofilizó durante la noche para dar (+)-2-metil-8-(6-
10 metilpiridazin-3-il)-5-fenoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato (200 mg, 87%, AUC HPLC 98.6%) como un sólido blanquecino: p.f. 82-84°C; ^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz) δ 8.16 (s, 1H), 8.07 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.95 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.75 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.63-4.53 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.68-3.58 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.55-2.38 (m, 2H); ESI MS m/z 346 $[M+H]$.

20 Etapa K: A una solución del enantiómero B (150 mg, 0.43 mmoles) de la etapa I anterior en metanol (2 mL) se le añadió ácido L-tartárico (66 mg, 0.44 mmoles) seguido por la adición lenta de agua (10 mL). La solución resultante se liofilizó durante la noche para dar (-)-2-metil-8-(6-
25 metilpiridazin-3-il)-5-fenoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-

benzo[c]azepina, sal tartrato (210 mg, 97%, AUC HPLC>99%) como un sólido blanquecino: p.f. 80-82°C; ^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz) δ 8.16 (s, 1H), 8.07 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.95 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.75 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.63-4.53 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.68-3.58 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.55-2.38 (m, 2H); ESI MS m/z 346 $[\text{M}+\text{H}]$.

Ejemplo 17

10 Preparación de (+)- y (-)-5-(4-fluorofenoxi)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato

Etapa A: A una solución de 3-bromobenzaldehído (75.5 g, 408 μmoles) en metanol (500 mL) a 0°C se le añadió metilamina (40% en solución acuosa, 38 g, 490 μmoles) y yodo (1 g, 3.9 μmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió borohidruro de sodio (23.2 g, 614 μmoles) en porciones. La mezcla se agitó a 0°C durante 5 horas. El solvente se removió y el residuo se recogió con agua y diclorometano. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar la bencilamina (80 g, cruda) como un aceite amarillo claro. ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.48 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.72 (s, 1H), 2.46 (s, 3H); ESI MS m/z 200 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa B: Una solución de la bencilamina (26.4 g, 131 mmoles) de la etapa A anterior, ácido acrílico (9.5 g, 131 mmoles) y piridina (150 mL) se llevó a reflujo durante 2 horas. El solvente se removió y el residuo se secó al vacío para dar el ácido (37.6 g, crudo) como un aceite amarillo claro: ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.75-7.68 (m, 2H), 7.48-7.43 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.84 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.56 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H); ESI MS m/z 272 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa C: Una mezcla del ácido (80 g, crudo) de la etapa B anterior y ácido triflúrico (350 g, 2,333 mmoles) se calentó a 120°C durante 72 horas. Después de enfriar a la temperatura ambiente, la mezcla se diluyó lentamente con agua (1,000 mL) a 0°C . La mezcla acuosa se ajustó con NaOH a pH = 9. El producto se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar la cetona (38 g, cruda): ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.52-7.51 (m, 1H), 7.38-7.37 (m, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 2.84 (m, 4H), 2.43 (s, 9H); ESI MS m/z 254 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa D: A una solución de la cetona (1.9 g, 7.3 mmoles) en metanol (20 mL) se le añadió NaBH_4 (418 mg, 11.0 mmoles) en porciones a 0°C . La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. El solvente se removió y el residuo se recogió con diclorometano/agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el alcohol (2.1 g, crudo) como un aceite oscuro: ^1H RMN

(CDCl₃, 300 MHz) δ 7.60-7.42 (m, 1H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 4.86-4.82 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.72-3.67 (m, 1H), 3.22-3.18 (m, 1H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.14-2.07 (m, 1H), 1.95-1.91 (m, 1H); ESI MS m/z 256 [M+H]⁺.

- 5 Etapa E: Una mezcla del alcohol de la etapa D anterior (15.2 g, crudo), cloruro de *ter*-butildimetilsililo (10 g, 66 mmoles), imidazol (11.1 g, 166 mmoles) y DMF (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con agua, solución acuosa saturada de NaHCO₃,
10 salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (98:1.8:0.2 a 95:4.5:0.5 de diclorometano/metanol/hidróxido de amonio concentrado) para dar el éter silícico deseado (12 g, crudo) como un aceite café: ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.01 (s, 1H), 7.33 (d, J = 7.9
15 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.82 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 3.64-3.61 (m, 1H), 3.27-3.18 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.80-1.63 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.097-0.085 (m, 6H); ESI MS m/z 370 [M+H]⁺.

- Etapa F: A una solución del bromuro (12 g, crudo) de
20 la etapa E en DMSO (120 mL) se le añadió bis(pinacolato)diboro (87 g, 34.1 mmoles) y acetato de potasio (9.5 g, 97 mmoles). La mezcla se purgó con argón. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocendicloropaladio (1.9 mg, 2.5 mmoles) a la mezcla. La reacción se calentó a 85°C durante 1.5 horas.
25 Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de

reacción se diluyó con diclorometano, y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el éster boronato deseado (19 g, crudo) como un líquido negro espeso: ESI MS m/z 418 $[M+H]^+$.

Etapa G: El éster boronato (5.5 g, crudo) de la etapa F anterior, 3-cloro-piridazina (2.0 g, ~16 mmoles) y carbonato de cesio (4.2 g, 13 mmoles) se suspendieron en DMF (30 mL) y agua (8 mL). La mezcla se purgó con argón. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocendicloropaladio (400 mg, 0.52 mmoles) a la mezcla. La mezcla se calentó a 100°C durante 2 horas. Después de enfriar a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía por vaporización (98:1.8:0.2 a 954.5:05 de diclorometano/metano/hidróxido de amonio concentrado) para dar 5-(*ter*-butildimetilsililoxi)-2-metil-8-(iridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo(*c*)azepina (1.3 g, 55% para 2 etapas) como un aceite café: ^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 9.15 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.91-7.84 (m, 3H), 7.54-7.50 (m, 2H), 4.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.85-3.73 (m, 1H), 2.97-2.91 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.82 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 3.64-3.61 (m,

145

1H), 3.27-3.18 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.80-1.63 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.097-0.085 (m, 6H); ESI MS m/z 370 $[M+H]^+$.

Etapa H: A la solución del éter (1.3 g, 3.8 mmoles)
5 de la etapa G anterior en THF se le añadió TBAF (1.0 M en THF, 10 mL, 10 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se removió. El residuo se purificó mediante cromatografía por vaporización (972.7:0.3 a 93:6.3:0.7 de acetato de etilo/metanol/hidróxido
10 de amonio concentrado) para dar el alcohol deseado (340 mg, 37%) como un sólido blanco: ESI MS m/z 256 $[M+H]^+$.

Etapa J: A una solución del 2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-5-ol (170 mg, 0.67) de la etapa H anterior en THF (5 mL) se le añadió 4-
15 fluorofenol (98 mg, 0.87 mmoles), tributilfosofina (176 mg, 0.52 mmoles) y 1,1'-(azodicarboxil)dipiperidina (220 mg, 0.87 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua, salmuera, se secó
20 sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (98:2 a 95:5 de acetato de etilo/metanol), seguido por HPLC preparativa para dar 5-(4-fluorofenoxi)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina (120 mg, 51%) como un sólido tipo goma.
25 Este compuesto se resolvió usando una columna Chiralcel OJ

(eluyente: 80 Hep:20 EtOH:0.1 DEA) para dar enantiómero-(+) (36 mg)) y enantiómero-(-) (37 mg).

Etapa K: A una solución del enantiómero-(+) (36 mg, 0.10 mmoles) de la etapa J anterior en metanol (1 mL) se le
5 añadió ácido L-tartárico (16 mg, 0.11 mmoles) seguido por la adición lenta de agua (5 mL). La solución resultante se liofilizó durante la noche para dar (+)-5-(-4-fluorofenoxi)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato [46 mg, 88%, AUC HPLC >99%,
10 $[\alpha]^{25}_D$, +57.8°, (C, 0.19 de Metanol) como un sólido blanco: p.f. 96-98°C; ^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz) δ 9.18 (d, J = 49 Hz, 1H), 8.21-8.19 (m, 2H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 87, 3.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07-6.97 (m, 4H), 5.68 (d, J = 8.0 Hz,
15 1H), 4.92-4.84 (m, 1H), 4.56-4.50 (m, 1H), 4.42 (s, 3H), 3.96-3.88 (m, 1H), 3.62-3.55 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.54-2.38 (m, 2H); ESI MS m/z 350 [M+H].

Etapa L: A una solución del enantiómero-(-) (37 mg, 0.10 mmoles) de la etapa J anterior en metanol
20 (1 mL) se le añadió ácido L-tartárico (16 mg, 0.11 mmoles) seguido por la adición lenta de agua (5 mL). La solución resultante se liofilizó durante la noche para dar (-)-5-(4-fluorofenoxi)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato [47 mg, 88%, AUC HPLC > 99%, $[\alpha]^{25}_D$, 46.8°,
25

741

(C, 0.22 de metanol) como un sólido blanco: p.f 90-92°C; ¹H RMN (CD₃OD, 500 MHz) δ 9.18 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.21-8.19 (m, 2H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.7, 3.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07-6.97 (m, 4H), 5.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.92-4.84 (m, 1H), 4.56-4.50 (m, 1H), 4.42 (s, 3 H), 3.96-3.88 (m, 1H), 3.62-3.55 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.54-2.38 (m, 2H); ESI MS m/z 350 [M+H].

Ejemplo 18

10 Preparación de (-)-5-(naftalen-2-iloxi)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato

El compuesto anterior se preparó a partir de 2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-5-ol de la etapa H en el ejemplo 17 y naftalen-2-ol siguiendo los procedimientos de las etapas J, K y L en el ejemplo 17. (-)-5-(Naftalen-2-iloxi)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato [AUC HPLC >99%, [α]²⁵_D, -33°, (C, 0.033 de metanol) es un sólido blanco: p.f. 120-122°C, ¹H RMN (CD₃OD, 500 MHz) δ 9.17 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.81-7.76 (m, 4H), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.42-7.32 (m, 4H), 5.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.96-4.84 (m, 1H), 4.68-4.60 (m, 1H), 4.44 (s, 3H), 4.05-3.92 (m, 1H), 3.72-3.65 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.65-2.49 (m, 2H); ESI MS m/z 382 [M+H].

Ejemplo 19Preparación de (±)-5-(4-fluorofenoxi)-2-metil-8-(pirimidin-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina

Etapa A: A una solución de 3-bromobenzaldehído (75.5 g, 408 mmoles) en metanol (500 mL) a 0°C se le añadió metilamina (solución acuosa al 40%, 38 g, 490 mmoles), y yodo 1 g, 3.9 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió borohidruro de sodio (23.2 g, 614 mmoles) a la mezcla en porciones. La mezcla se agitó a 0°C durante 5 horas. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se dividió entre agua y diclorometano. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar la bencilamina (80 g, cruda) como un aceite amarillo claro: ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.48 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.46 (s, 3H); ESI MS m/z 200 [M+H]⁺.

Etapa B: Una solución de la bencilamina (26.4 g, 131 mmoles) de la etapa A anterior, ácido acrílico (9.5 g, 131 mmoles) y piridina (150 mL) se llevó a reflujo durante 2 horas. El solvente se removió y el residuo se secó al vacío para dar ácido (37.6 g, crudo) como un aceite amarillo claro: ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.68-7.75 (m, 2H), 7.48-7.43 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.84 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H); ESI MS m/z 272 [M+H]⁺.

Etapa C: Una mezcla del ácido (80 g, curdo) de la etapa B anterior y ácido triflico (350 g) se calentó a 120°C durante 72 horas. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se diluyó lentamente con agua (1,000 mL). El pH de la mezcla acuosa se ajustó a pH = 9 usando NaOH. El producto se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar la cetona (38 g, cruda) como un aceite oscuro: ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.52-7.51 (m, 1H), 7.38-7.37 (m, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 2.84 (m, 4H), 2.43 (s, 3H); ESI MS m/z 254 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa D: A una solución de la cetona (1.9 g, 7.3 mmoles) en metanol (20 mL) a 0°C se le añadió NaBH_4 (418 mg, 11.0 mmoles) en porciones. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se dividió entre diclorometano/agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el alcohol (2.1 g, crudo) como un aceite oscuro: ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.60-7.42 (m, 1H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 4.86-4.82 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.72-3.67 (m, 1H), 3.22-3.18 (m, 1H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.14-2.07 (m, 1H), 1.95-1.91 (m, 1H); ESI MS m/z 256 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa E: A una solución del alcohol (3.0 g, crudo) de la etapa D anterior en THF (87 mL) se le añadieron 4-fluorofeno (1.71 g, 15.2 mmoles), tributilfosofina (3.8 mL,

15.2 mmoles) y 1,1'-(azodicarboil)dipiperidina (3.84 g, 15.2 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna por vaporización (diclorometano, después 99:0.9:0.1 a 90:9:1 de diclorometano/metanol/hidróxido de amonio concentrado) dio el éter ariloxi parcialmente purificado, el cual se sonificó después en hexanos (~100 mL). El precipitado insoluble blanco formado se removi6 por filtraci6n, y el filtrado se concentr6 bajo presi6n reducida y se volvi6 a purificar mediante cromatografía en columna por vaporización (acetato de etilo, después 99:1 a 95:5 de acetato de etilo/metanol) para dar el éter ariloxi (2.5 g, parcialmente puro) como un aceite café: ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.34-7.31 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.93 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.84-6.79 (m, 2H), 5.24 (dd, $J = 7.8, 2.9$ Hz, 1H), 4.00-3.75 (m, 2H), 3.40-3.20 (m, 1H), 3.10-2.90 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.20-2.05 (m, 2H).

Etapa F: A una soluci6n del bromuro (2.5 g, parcialmente puro) de la etapa E en DMSO (38 mL) se le a~adieron bis(pinacolato)diboro (1.64 g, 6.48 mmoles) y acetato de potasio (1.73 g, 17.7 mmoles). La mezcla se purg6 con arg6n durante ~10 minutos, y se le a~adi6 1,1'-

bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio (140 mg, 0.18 mmoles). La reacción se calentó a 80°C durante 2 horas. Luego de enfriar a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el éster boronato deseado (3.0 g, crudo) como un aceite negro el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación: ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.65 (d, J = 76 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.31 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.83-6.81 (m, 2H), 5.31-5.29 (m, 1H), 4.10-3.75 (m, 2H), 3.40-3.25 (m, 1H), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.20-2.05 (m, 2H), 1.33-1.27 (m, 12H).

Etapa G: Una mezcla del éster boronato (05 g, 0.98 mmoles, crudo) de la etapa F anterior, 5-bromopirimidina (0.31 g, 1.96 mmoles) y carbonato de cesio (096 g, 294 mmoles) en una solución de DMF (6 mL) y agua (1.5 mL) se purgó con argón durante ~10 minutos. 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio (240 mg, 0.33 mmoles) se añadió a la mezcla, la cual se calentó después a 80°C durante 3 horas. Después de enfriar a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en capa delgada preparativa (90:9:1 de diclorometano/metanol/hidróxido de amonio concentrado) dos veces para dar la benzazepina deseada (126 mg, 35% durante 3 etapas) como un aceite café: ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.20 (s, 1H), 8.92 (s, 2H), 7.50-7.39 (m,

3H), 6,99-6.84 (m, 4H), 5.37 (dd, $J = 7.5, 3.2$ Hz, 1H), 4.10-3.80 (m, 2H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.05-2.95 (m, 1), 2.40 (s, 3H), 2.20-2.10 (m, 2H).

Ejemplo 20

5 Preparación de (±)-5-(4-fluorofenoxi)-2-metil-8-(1H-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento similar al de la etapa G del ejemplo 19 usando el bromuro (0.25 g, 0.71 mmoles, crudo) de la etapa E del ejemplo 19
10 arribar y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. El producto se obtuvo como una espuma café (40% de rendimiento): MS m/z 338 $[M+H]^+$.

Ejemplo 21

15 Preparación de (±)-6-(5-(4-fluorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-il)piridazin-3-amina

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento similar al de la etapa G del ejemplo 19 usando éster boronato de la etapa F del ejemplo 19 y 6-cloropiridazin-3-amina. El
producto se obtuvo como un aceite café (37% de rendimiento):
20 MS m/z 365 $[M+H]^+$.

Ejemplo 22

Preparación de (±)-8-(4-etilsulfonil)piperazin-1-il)-5-(4-fluorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina

Este compuesto se preparó usando el bromuro de la
25 etapa E del ejemplo 19 y 1-(etilsulfonil)piperazina mediante

351

una reacción de acoplamiento cruzado usando $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, X-phos y Cs_2CO_3 en tolueno en reflujo (31% de rendimiento): MS m/z 448 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 23

5 Preparación de (+)- y (-)-2-metil-5-(4-
(trifluorometil)fenoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina,
sal tartrato

Etapa A: Una solución de la bencilamina (47.2 g, 390 mmoles), ácido acrílico (29.5 g, 410 mmoles) y piridina (500
10 mL) se llevó a reflujo durante 3 horas. El solvente se
removió y el residuo se secó al vacío para dar el ácido
deseado (80 g, crudo) como un aceite amarillo claro: ^1H RMN
(CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.38-7.29 (m, 5H), 3.74 (s, 2H), 2.87 (t, J
= 62 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H); ESI MS
15 m/z 194 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa B: Una mezcla del ácido (15.3 g, crudo) de la
etapa B anterior y cloruro de tionilo (18.9 g, 180 mmoles) se
combinó y se agito durante 2 horas. Se removió el exceso de
cloruro del tionilo. El residuo se disolvió en diclorometano
20 (200 mL). A esta solución se le añadió AlCl_3 (31.7 g, 240
mmoles). La mezcla se llevó a reflujo durante 5 horas. La
mezcla se vertió sobre agua helada y la suspensión resultante
se neutralizó a pH 9. Se mezcló Celite (50 g) con la
suspensión, y la mezcla se agitó y se lavó con diclorometano.
25 El filtrado se lavó con salmuera, se secó y se concentró para

hsl

dar la lactona deseada (9.2 g, cruda) como un aceite café: ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.77 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 2.95-2.82 (m, 4H), 2.43 (s, 3H); ESI MS m/z 176 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa C: A una solución de la lactona de la etapa C anterior (9.2 g, cruda) en metanol (100 mL) se le añadió NaBH_4 (3 g, crudo) en porciones a 0°C . La mezcla se agitó a 0°C durante 0.5 hora. El solvente se removió y el residuo se recogió con diclorometano/agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar el alcohol deseado (6.3 g, crudo) como un aceite oscuro: ESI MS m/z 178 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa D: A una solución del alcohol (270 mg, 1.53 mmole) de la etapa C anterior en THF (50 mL) se le añadió 4-trifluorometoxifenol (442 mg, 3.1 mmole), tributilfosfina (615 mg, 3.1 mmole) y 1,1'-(azodicarboil)dipiperidina (772 mg, 3.1 mmole) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (98:1.8:0.2 a 95:45:0.5 de diclorometano/metanol/hidróxido de amonio concentrado) para dar el éter ariloxi (300 mg, 62%) como un aceite amarillo claro: ESI MS m/z 332 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa E: La base libre de la benzazepina de la etapa

551

H anterior se resolvió mediante HPLC quiral preparativa (columna CHIRALCEL OJ, usando 80:20:0.1 de heptano/etanol/dietilamina como el eluyente) para dar enantiómero A y el enantiómero B.

5 Etapa F: A una solución del enantiómero A (100 mg, 0.31 mmoles) de la etapa E arriba en metanol (1 mL) se le añadió ácido L-tartárico (48 mg, 0.32 mmoles) seguido por la adición lenta de agua (5 mL). La solución resultante se liofilizó durante la noche para dar (-)-2-metil-5-(4-
10 trifluorometoxifenoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato (148 mg, 100%, AUC HPLC 97.8%) como un sólido blanquecino: p.f. 86-88°C; ESI MS m/z 322 [M+H].

 Etapa G: A una solución del enantiómero B (130 mg, 0.40 mmoles) de la etapa E arriba en metanol (1 mL) se le
15 añadió ácido L-tartárico (61 mg, 0.40 mmoles) seguido por la adición lenta de agua (5 mL). La solución resultante se liofilizó durante la noche para dar (+)-2-metil-5-(4-
trifluorometoxifenoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato (1919 mg, 100%, AUC HPLC 97.2%) como un sólido
20 blanquecino: p.f. 88-90°C; ESI MS m/z 322 [M+H].

Ejemplo 24

Preparación de (±)-5-(4-fluorofenoxi)-2-metil-8-(pirazin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina

 Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento
25 similar al de la etapa G del ejemplo 19 usando éster boronato

de la etapa F del ejemplo 19 y 2-cloropirizina. El producto se obtuvo como una espuma blanca (40% de rendimiento): MS m/z 350 [M+H]⁺.

Ejemplo 25

5 **Preparación de (±)-6-(5-(4-fluorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-il)piridin-2-amina**

Este compuesto se preparó siguiendo un procedimiento similar al de la etapa G del ejemplo 19 usando el éster boronato (0.35 g, 0.88 mmoles, crudo) de la etapa F del ejemplo 19 y 6-cloropiridin-2-amina. El producto se obtuvo como una espuma blanquecina (40% de rendimiento): MS m/z 364 [M+H]⁺.

Ejemplo 26

15 **Preparación de (±)-6-(5-(4-fluorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-il)piridazin-3(2H)-ona**

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento similar al de la etapa G del ejemplo 19 usando el éster boronato (0.32 g, 0.81 mmoles, crudo) de la etapa F del ejemplo 19 y 6-cloropiridazin-3(2H)-ona. El producto se obtuvo como una espuma blanquecina (17% de rendimiento): MS m/z 366 [M+H]⁺.

Ejemplo 27

25 **Preparación de (±)-5-(4-fluorofenoxi)-2-metil-8-(4-(metilsulfonil)fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina**

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento

similar de la etapa G del ejemplo 19 usando el bromuro (0.35 g, 1.0 mmoles, crudo) de la etapa E del ejemplo 19 y ácido 4-(metilsulfonil)fenilborónico. El producto se obtuvo como un sólido pardo claro (54% de rendimiento): MS m/z 426 $[M+H]^+$.

5

Ejemplo 28

preparación de (±)-2-(5-(4-fluorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-il)benzonitrilo

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento similar al de la etapa G del ejemplo 19 usando el bromuro (0.35 g, 1.0 mmoles, crudo) de la etapa E del ejemplo 19 y ácido 2-cianofenilborónico (64% de rendimiento): MS m/z 373 $[M+H]^+$.

10

Ejemplo 29

Preparación de (±)-8-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(4-fluorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina

15

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento similar al de la etapa G del ejemplo 19 usando el éster boronato de la etapa F del ejemplo 19 y 6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. El producto se obtuvo como una espuma blanca (32% de rendimiento): MS m/z 389 $[M+H]^+$.

20

Ejemplo 30

Preparación de (±)-8-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)-5-(4-fluorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento similar en la etapa G del ejemplo 19 usando el éster boronato

25

de la etapa E del ejemplo 19 y 6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina (23% de rendimiento): MS m/z 389 [M+H].

Ejemplo 31

Preparación de (±)-1-(5-(4-fluorofenoxi)-2-metil-1,2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-il)piridin-2(1H)-ona

Etapa A: A una solución de 3-bromobenzaldehído (75.5 g, 408 mmoles) en metanol (500 mL) a 0°C se le añadió metilamina (solución acuosa al 40%, 38 g, 490 mmoles) y yodo (1 g, 3.9 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió borohidruro de sodio (23.2 g, 614 mmoles) a la mezcla en porciones. La mezcla se agitó a 0°C durante 5 horas. El solvente se removió bajo presión reducida, y el residuo se dividió entre agua y diclorometano. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar la bencilamina (80 g, cruda) como un aceite amarillo claro: ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.48 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.46 (s, 3H); ESI MS m/z 200 [M+H] $^+$.

Etapa B: Una solución de la bencilamina (26.4 g, 131 mmoles) de la etapa A anterior, ácido acrílico (9.5 g, 131 mmoles) y piridina (150 mL) se llevó a reflujo durante 2 horas. El solvente se removió y el residuo se secó al vacío para dar el ácido (37.6 g, crudo) como un aceite amarillo claro: ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.68-7.75 (m, 2H), 7.48-7.43

(m, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.84 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.56 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H): ESI MS m/z 272 $[M]^+$.

Etapa C: Una mezcla del ácido (80 g, crudo) de la etapa B anterior y ácido triflico (350 g) se calentó a 120°C durante 72 horas. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se diluyó lentamente con agua (1,000 mL). El pH de la mezcla acuosa se ajustó a un $\text{pH} = 9$ usando NaOH. El producto se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar la cetona (38 g, cruda) como un aceite oscuro: ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.52-7.51 (m, 1H), 7.38-7.37 (m, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 2.84 (m, 4H), 2.43 (s, 3H); ESI MS m/z 254 $[M+H]^+$.

Etapa D: A una solución de la cetona (19 g, 7.3 mmoles) en metanol (20 mL) a 0°C se le añadió NaBH_4 (418 mg, 11.0 mmoles) en porciones. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. El solvente se removió bajo presión reducida, y el residuo se dividió entre diclorometano/agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el alcohol (2.1 g, crudo) como un aceite oscuro ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.60-7.42 (m, 1H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 4.86-4.82 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.72-3.67 (m, 1H), 3.22-3.18 (m, 1H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.14-2.07 (m, 1H), 1.95-1.91 (m, 1H); ESI MS m/z 256 $[M+H]^+$.

Etapa E: A una solución del alcohol (3.0 g, crudo)

de la etapa D anterior en THF (87 mL) se le añadió 4-fluorofenol (1.71 g, 15.2 mmoles), tributilfosfina (38 mL, 152 mmoles) y 1,1'-(azodicarboil)dipiperidina (384 g, 15.2 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a

5 temperatura ambiente durante 5 horas, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna por vaporización (diclorometano, luego 99:0.9:0.1 a

10 90:9:1 de diclorometano/metanol/hidróxido de amonio concentrado) dio el éter ariloxi purificado parcialmente, el cual se sonificó después en hexanos (~100 mL). El precipitado insoluble blanco formado se removió por filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida y se volvió a

15 purificar mediante cromatografía en columna por vaporización (acetato de etilo, luego 99:1 a 95:5 de acetato de etilo/metanol) para dar 8-bromo-5-(4-fluorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina (2.5 g, parcialmente puro) como un aceite café: ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.34-7.31

20 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.93 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.84-6.79 (m, 2H), 5.24 (dd, $J = 7.8, 2.9$ Hz, 1H), 4.00-3.75 (m, 2H), 3.40-3.20 (m, 1H), 3.10-2.90 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.20-2.05 (m, 2H).

Etapa F: A una solución del bromuro de la etapa E

25 (0.4 g, 1.1 mmoles, ligeramente impuro) y 2-hidroxipiridina

(0.13 g, 1.37 mmoles) de la etapa E en 1,4-dioxano (1.4 mL) se le añadió *N,N'*-dimetiletilendiamina (50 µL, 0.46 mmoles) y fosfato de potasio (0.48 g, 2.30 mmoles). La mezcla se purgó con argón durante ~10 minutos, y se le añadió yoduro de cobre(I) (40 mg, 0.2 mmoles). La reacción se calentó a 110°C durante 12 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. La purificación mediante cromatografía en capa delgada preparativa (90:9:1 de diclorometano/metanol/hidróxido de amonio concentrado) dos veces dio el producto deseado (144 mg, 36%) como una espuma blanquecina: ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.45-7.26 (m, 3H), 7.25-7.21 (m, 2H), 6.95 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.88-6.83 (m, 2H), 6.64 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.30-6.25 (m, 1H), 5.36-5.30 (m, 1H), 4.05-3.83 (m, 2H), 3.35-3.20 (m, 1H), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.20-2.13 (m, 2H).

Ejemplo 32

Preparación de (-)-8-(6-metilpiridazin-3-il)-5-fenoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato

Etapa A: A una solución del enantiómero B (120 mg, 0.18 mmoles, como el tartrato) de la etapa I en el ejemplo 16 en diclorometano (6 mL) se le añadió la esponja de protones (114 mg, 0.53 mmoles), seguida por cloroformiato de 1-cloroetilo (102 mg, 0.71 mmoles) a 0°C. La mezcla se calentó

después a reflujo durante 1.5 horas. El solvente se removió. Al residuo se le añadió MeOH (20 mL) y la mezcla resultante se llevó a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar a la temperatura ambiente, el solvente se removió. El residuo se diluyó con diclorometano (20 mL) y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía por vaporización (98:1.8:0.2 a 95:4.5:0.5 de diclorometano/metanol/hidróxido de amonio concentrado) para dar (-)-8-(6-metilpiridazin-3-il)-5-fenoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina (16 mg, 27%) como un semi-sólido incoloro.

Etapa B: A una solución de la N-desmetilbenzazepina (16 mg, 0.048 mmoles) de la etapa A anterior en MeOH (1 mL) se le añadió ácido L-tartárico (8 mg, 0.053 mmoles) seguido por la adición lenta de agua (5 mL). La solución resultante se liofilizó durante la noche para dar (-)-N-desmetil-8-(6-metilpiridazin-3-il)-5-fenoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato (24 mg; cuant., AUC HPLC 98.9%) como un sólido blanquecino: p.f. 115-118°C; ¹H RMN (CD₃OD 500 MHz) δ 8.15 (s, 1H), 8.08-8.04 (m, 2H), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.06-7.04 (m, 2H), 6.96-6.93 (m, 1H), 5.80-5.78 (m, 1H), 4.90-4.84 (m, 1H), 4.55-4.50 (m, 1H), 4.42 (s, 3H), 3.94-3.84 (m, 1H), 3.65-3.55 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.58-2.50 (m, 1H), 2.63-2.45 (m, 1H); ESI MS m/z 332 [M+H].

Ejemplo 33Preparación de (-)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-5-(quinolin-7-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato

Se obtuvo (+)-2-Metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-5-ol siguiendo el procedimiento de la etapa H en el ejemplo 1 a partir de (+)-5-(terbutildimetilsililoxi)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina en la etapa G del ejemplo 1. La formación de éter entre (+)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-5-ol y 7-hidroxiquinolona usando procedimientos similares a aquellos de la etapa B y C del ejemplo 10 dio (-)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-5-(quinolin-7-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato (AUC HPLC 98.3%) como un sólido blanco: $[\alpha]_D^{35} -168^\circ$ (c 0.22, MeOH); p.f. 120-122°C; ESI MS m/z 383 [M+H].

Ejemplo 34Preparación de (-)-5-(2-clorofenoxi)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato

(+)-2-Metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-5-ol se obtuvo siguiendo el procedimiento de la etapa H en el ejemplo 1 a partir de (+)-5-(terbutildimetilsililoxi)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina en la etapa G del ejemplo 1. La formación de éter entre (+)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-5-ol y 2-clorofenol

usando procedimientos similares a los descritos en la etapa B y C del ejemplo 10 dio (-)-5-(3-clorofenoxi)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato (AUC HPLC >99%) como un sólido blanco: p.f. 100-102°C; ¹H RMN (CD₃OD, 500 MHz) δ 9.18 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.20-8.18 (m, 2H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83-7.80 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.14-7.13 (m, 1H), 7.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.86-4.79 (m, 1H), 4.55-4.48 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.60-3.54 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.55-2.40 (m, 2H); ESI MS m/z 366 [M+H].

Ejemplo 35

Preparación de (-)-5-(2-clorofenoxi)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato

(+)-2-Metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-5-ol se obtuvo siguiendo el procedimiento de la etapa H en el ejemplo 1 a partir de (+)-5-(ter-butildimetilsililoxi)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina en la etapa G del ejemplo 1. La formación de éter entre (+)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-5-ol y 2-clorofenol usando procedimientos similares a aquellos de la etapa B y C del ejemplo 10 dio (-)-5-(2-clorofenoxi)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato (AUC HPLC 98.6%) como un sólido blanco: p.f. 104-106°C, ¹H RMN (CD₃OD, 500 MHz) δ 9.20-9.19 (m, 1H), 8.23-8.21 (m, 2H), 8.13-8.11 (m, 1H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.73-7.72 (m, 1H), 7.41-

521

7.40 (m, 1H), 7.25-7.19 (m, 2H), 6.98-6.96 (m, 1H), 5.85-5.84 (m, 1H), 5.20-5.05 (m, 1H), 4.51-4.43 (m, 3H), 4.00-3.92 (m, 1H), 3.66-3.61 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.58-2.44 (m, 2H); ESI MS m/z 366 [M+H].

Ejemplo 36

5 Preparación de (+/-)-2-(5-(3,5-difluorofenoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-il)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona, sal tartrato

Etapa A: A una solución del alcohol (0.5 g, 1.95) de la etapa D en el ejemplo 19 en THF (40 mL) se le añadieron
 10 3,5-difluorofenol (0.38 g, 2.93 mmoles), tributilfosfina (0.73 mL, 2.93 mmoles) y 1,1'-(azodicarboil)dipiperidina (0.74 g, 2.93 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos, y se filtró a través de Celite. El filtrado se diluyó con hexanos y el
 15 precipitado adicional formado se removió mediante filtración también. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un aceite café. La purificación de residuo mediante cromatografía en columna por vaporización (cloroformo, después 99:1 a 80:20 de cloroformo/isopropanol) dio el éter ariloxi
 20 purificado parcialmente (0.4 g) el cual se usó sin purificación adicional: ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.37-7.32 (m, 2H), 7.16 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.43-6.39 (m, 3H), 5.30-5.27 (m, 1H), 4.05-3.63 (m, 2H), 3.73-3.21 (m, 1H), 3.10-2.94 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.21-1.95 (m, 2H).

25 Etapa B: A una solución del bromuro (0.3 g, 0.8

mmoles, parcialmente puro) de la etapa A en 1,4-dioxano (1 mL) se le añadió piridazin-3(2H)-ona (94 mg, 0.98 mmoles), *N,N'*-dimetiletilendiamina (35 µL, 0.33 mmoles) y fosfato de potasio (0.35 g, 1.63 mmoles). La mezcla se purgó con argón y se le
5 añadió yoduro de cobre(I) (31 mg, 0.16 mmoles). La reacción se calentó a 110°C durante 16 horas. Después de enfriar a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el
10 producto crudo. La purificación mediante HPLC semi-preparativa en fase inversa (5% de B a 50% de B durante 35 min; A = 95:5 agua/acetonitrilo + 0.05% TFA, B = 95:5 de acetonitrilo/agua + 0.05% de TFA), y la conversión en la base libre correspondiente usando carbonato de sodio 2N dio el
15 producto acoplado (202 mg, 64%) como una espuma amarillo pálido: ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.89 (dd, *J* = 3.8, 1.7 Hz, 1H), 7.51-7.48 (m, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.05-7.03 (m, 1H), 6.46-6.40 (m, 3H), 5.38 (dd, *J* = 9.2, 1.1 Hz, 1H), 4.05-3.79 (m, 2H), 3.37-3.26 (m, 1H), 3.10-
20 2.95 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.26-2.05 m, 2H).

Etapa C: A una solución helada de la benzazepina (0.17 g, 0.39 mmoles) de la etapa B y 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno (Proton-Sponge, 0.25 g, 1.18 mmoles) en 1,2-dicloroetano (4.6 mL) se le añadió
25 cloroformiato de 1-cloroetilo (0.21 mL, 1.98 mmoles) por

791

goteo. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 horas, y después se lavó con ácido clorhídrico 1N. Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se lavó con diclorometano. El extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida y metanol (4.2 mL) se añadió al residuo. La solución se calentó bajo reflujo durante 2 horas y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía en capa delgada preparativa (90:9:1 de diclorometano/metanol/hidróxido de amonio concentrado) dio un material parcialmente puro. La repurificación mediante cromatografía en capa delgada preparativa (95:4.5:0.5 de diclorometano/metanol/hidróxido de amonio concentrado), seguida por HPLC semi-preparativa en fase inversa (30% B a 50% B; A = 95:5 de agua/acetonitrilo + 0.05% de TFA, B = 95:5 de acetonitrilo/agua+0.05% de TFA), y la conversión en la base libre correspondiente usando carbonato de sodio 2N dieron el producto *N*-desmetilo (45 mg, 28%): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.98-7.83 (m, 3H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.28-7.21 (m, 2H), 6.67-6.50 (m, 3H), 6.50-6.40 (m, 1H), 5.70-5.60 (m, 1H), 4.30-4.10 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 1H), 2.20-2.00 (m, 2H).

A una solución del derivado *N*-desmetilo (44 mg, 0.11 mmoles) en metanol (1.5 mL) se le añadió ácido L-tartárico (16 mg, 0.11 mmoles), seguido por agua (6 mL). La solución resultante se liofilizó durante la noche para dar 2-(5-(3,5-

861

difluorofenoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-il)-
[1,2,4]triazol[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (60 mg, >99%, AUC HPLC
98.2%) como un sólido blanquecino: ¹H RMN (CD₃OD, 500 MHz)
δ 8.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz,
5 1H), 7.86 (dd, J = 71, 1.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.4
Hz, 1H), 7.32-7.21 (m, 2H), 6.76-6.60 (m, 3H), 6.59-
6.50 (m, 1H), 5.79 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.74 (d, J =
146 Hz, 1H), 4.69-4.40 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.90-
3.80 (m, 1H), 3.65-3.45 (m, 1H), 2.60-2.30 (m, 2H);
10 ESI MS m/z 409 [M+H]⁺.

Ejemplo 37

Preparación de (+)- y (-)-8-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6- il)-5-(3,5-difluorofenoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H- benzo[c]azepina, sal tartrato

15 Etapa A: A una solución de N-metil benzazepina (1.5
g, 4.1 mmoles) de la etapa A en el ejemplo 36 anterior se le
añadió una esponja de protones (1.3 g, 62 mmoles), seguida por
cloroformiato de 1-cloroetilo (0.49 mL, 4.5 mmoles). La
solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2
20 horas y luego se diluyó con diclorometano y se lavó con HCl
acuoso (1 N). La capa orgánica se separó, se secó sobre
sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo obtenido
se disolvió en metanol y se llevó a reflujo durante 90
minutos. La solución de reacción se enfrió después a la
25 temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo

obtenido se disolvió en diclorometano, se lavó con bicarbonato
sódico acuoso, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró
al vacío. El producto crudo obtenido se purificó mediante
cromatografía en columna por vaporización
5 (diclorometano/metanol/hidróxido de amonio concentrado
99:0.9:0.1 a 92:7.2:0.8) para dar la des-metil benzazepina
(1.14 g, 78%) como un aceite oscuro: ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ
7.35-7.31 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.43-6.38 (m,
3H), 5.35 (dd, $J = 7.5, 3.0$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 15.0$ Hz,
10 1H), 3.87 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.51-3.46 (m, 1H), 3.24-3.19
(m, 1H), 2.20-1.99 (m, 2H).

Etapas B: A una solución de la des-metil benzazepina
(1.14 g, 2.1 mmoles) de la etapa A anterior en diclorometano
(30 mL) se le añadió diisopropiletilamina (0.46 mL, 2.6
15 mmoles) y cloruro de 2-nitrobenceno-1-sulfonilo (0.49 g, 2.2
mmoles). La solución de reacción se agitó a temperatura
ambiente durante 2 horas y luego se lavó con bicarbonato de
sodio acuoso y HCl 1N. La capa orgánica resultante se secó
sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto
20 crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna
por vaporización (hexanos/acetato de etilo, 95:5 a 50:50) para
dar la benzazepina N-protegida deseada (1.1 g, 63%): ^1H RMN
(500 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.72-7.62
(m, 3H), 7.45 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz,
25 1H), 7.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.43-6.39 (m, 3H), 5.34 (dd, J

= 7.0, 2.0 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.93-3.74 (m, 2H), 2.32-2.20 (m, 2H).

Etapa C: A una solución del bromuro (1.1 g, 2.0 mmoles) de la etapa B anterior en DMSO (20 mL) se le añadieron
 5 bis(pinacolato)diboro (0.62 g, 2.4 mmoles) y acetato de potasio (0.59 g, 6.0 mmoles). La mezcla se purgó con argón durante aproximadamente 10 minutos, y se le añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio (0.12 g, 0.16 mmoles). La reacción se calentó a 80°C durante 3 horas.
 10 Después de enfriar a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo obtenido se purificó parcialmente mediante cromatografía en columna por
 15 vaporización (hexanos/acetato de etilo 95:5 a 60:40) para dar el éster boronato deseado (1.4 g, parcialmente puro) como una espuma amarilla.

Etapa D: Una mezcla del éster boronato (0.45 g, 0.76 mmoles, parcialmente puro) de la etapa C arriba, 6-bromo-
 20 [1,2,4]triazol[1,5- α]piridina (0.18 g, 0.92 mmoles), y carbonato de cesio (0.74 g, 2.3 mmoles) en una solución de DMF (8 mL) y agua (2 mL) se purgó con argón durante alrededor de
 10 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio (56 mg, 0.076
 25 mmoles) a la mezcla, la cual se calentó después a 80°C durante

2 horas. Después de enfriar a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna por vaporización (diclorometano/metanol, 99:1 a 96:4), seguido por cromatografía de capa delgada preparativa (diclorometano/metanol 95:5) para dar benzazepina (0.27 g, parcialmente pura), como un sólido amarillo, el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa E: A una solución de la benzazepina protegida (0.27 g, parcialmente pura) de la etapa D en una mezcla de diclorometano (2 mL) y etanol (8 mL) se le añadió carbonato de potasio (0.18 g, 1.3 mmoles) y tiofenol (0.10 mL, 0.92 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas y luego se enfrió rápidamente con hidróxido de sodio acuoso (2N), se extrajo con diclorometano y una mezcla 3:1 de cloroformo y 2-propanol. El extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna por vaporización (diclorometano/metanol/hidróxido de amonio concentrado 99:0.9:0.1 a 90:9:1 para dar la desmetil benzazepina (102 mg, 59%) como una espuma blanca: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.77 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.76

(dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 6.50-6.40 (m, 3H), 5.50-5.47 (m, 1H), 4.24 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.57-3.52 (m, 1H), 3.31-3.25 (m, 1H), 2.21-2.11 (m, 2H). La
 5 benzazepina racémica se resolvió después mediante HPLC
 quiral preparativa (columna CHIRALCEL OJ, usando
 40:60:0.1 de heptanos/2-propanol/dietilamina como el
 eluyente) para dar el enantiómero-(+) $[[\alpha]^{25}_D + 42.0^\circ$
 (c 0.067, CDCl_3)] (49 mg) y el enantiómero(-) $[[\alpha]^{25}_D -$
 10 48.0° (c 0.067, CDCl_3)] (46 mg).

Etapa F: A una solución de la base libre del
 enantiómero individual en metanol se le añadió ácido
 L-tartárico, seguido por agua. La solución resultante
 se liofilizó para dar la sal tartrato correspondiente.
 15 (+)-8-([1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-6-il)-5-(3,5-
 difluorofenoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina,
 L-tartrato [AUC HPLC 99%, Chiralcel OJ 99%] como un
 sólido blanco: ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 9.12 (s, 1H),
 8.45 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J =$
 20 9.0 Hz, 1H), 7.82-7.79 (m, 2H), 7.67 (d, $J = 7.5$ Hz,
 1H), 6.76 (dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 6.55 (t, $J = 7.5$
 Hz, 1H), 5.83 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J = 14.5$
 Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.40 (s, 2.2H),
 3.83 (t, $J = 100$ Hz, 1H), 3.64-3.57 (m, 1H), 2.57-2.32
 25 (m, 2H); ESI MS m/z 393 $[\text{M}+9\text{H}]^+$. (-)-8-

([1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-6-il)-5-(3,5-
 difluorofenoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina,
 L-tartrato [AUC HPLC 99%, Chiralcel OJ 99%] como un sólido
 blanco: ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 9.12 (s, 1H), 8.45 (s, 1H),
 5 8.04 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.82-7.79
 (m, 2H), 7.67 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz,
 1H), 6.55 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.83 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.75
 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.40 (s,
 2.2H), 3.83 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.64-3.57 (m, 1H), 2.57-
 10 2.32 (m, 2H); ESI MS m/z 393 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 38

Preparación de (+/-)-8-(6-(difluorometoxi)piridazin-3-il)-5-(3,5-difluorofenoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato

15 Etapa A: Una mezcla del éster boronato (0.45 g, 0.076
 mmoles, parcialmente puro) de la etapa C del ejemplo 37, 3-
 cloro-6-(difluorometoxi)piridazina (0.16 g, 0.91 mmoles) y
 carbonato de cesio (0.74 g, 2.3 mmoles) en una solución de DMF
 (8 mL) y agua (2 mL) se purgó con argón durante alrededor de
 20 10 minutos. Se añadió 1,1'-
 bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaldio (56 mg, 0.076
 mmoles) a la mezcla, la cual se calentó después a 80°C durante
 2 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla
 de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y
 25 salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se

concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante FCC (hexanos/acetato de etilo 95:5 a 45:55) para dar la benzazepina protegida (0.29 g, parcialmente pura), la cual se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 5 Etapa B: A una solución de la benzazepina protegida (0.29 g, parcialmente pura) de la etapa A anterior en una mezcla de diclorometano (3 mL) y etanol (8 mL) se le añadieron carbonato de potasio (0.30 g, 21 mmoles) y tiofenol (0.15 mL, 1.5 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y luego se enfrió rápidamente con bicarbonato de sodio acuoso, se extrajo con una mezcla 3:1 de cloroformo e IPA. El extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en capa
- 10 delgada preparativa (diclorometano/metanol/hidróxido de amonio concentrado, 90:9:1) para dar la benzazepina racémica (127 mg, 40%) como una espuma amarilla: ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.92 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.75 (t, $J = 72.0$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 8.0, 15$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 90$ Hz, 1H), 6.47-6.39 (m, 3H), 5.49 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.02 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.55-3.51 (m, 1H), 3.30-3.25 (m, 1H), 2.30-2.04 (m, 2H).
- 15
- 20

A una solución de esta base libre en metanol se le

25 añadió ácido L-tartárico seguido por agua. La solución

resultante se liofilizó para dar (+/-)-8-(6-(difluorometoxi)piridazin-3-il)-5-(3,5-difluorofenoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato [AUC HPLC 95.4%] como un sólido blanquecino: ^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz) δ

5 8.25 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.76 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.55 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.84 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.40 (s, 2.3 H), 3.84-3.75 (m, 1H), 3.65-3.56 (m, 1H), 2.54-2.35 (m, 2H); ESI MS m/z 420 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

Ejemplo 39

Preparación de (+/-)-2-(5-(3,5-difluorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-il)piridazin-3(2H)-ona y (+/-)-2-(5-(3,5-difluorofenoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-il)piridazin-3(2H)-ona, sal tartrato

15

Etapa A: A una solución del bromuro (0.3 g, 0.8 mmoles, parcialmente puro) de la etapa A en el ejemplo 36 en 1,4-dioxano (1 mL) se le añadieron piridazin-3(2H)-ona (94 mg, 0.98 mmoles), N,N' -dimetiletilendiamina (35 μL , 3.3 mmoles) y

20 fosfato de potasio (0.35 g, 1.63 mmoles). La mezcla se purgó con argón y se le añadió yoduro de cobre(I) (31 mg, 0.16 mmoles). La reacción se calentó a 110°C durante 16 horas. Luego de enfriar a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y

25 salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se

concentró para dar el producto crudo. La purificación mediante HPLC semi-preparativa en fase inversa (5% de B a 50% de B durante 35 min; A = 95:5 de agua/acetonitrilo + 0.05% de TFA, B = 95:5 de acetonitrilo/agua [+ 0.05% de TFA]), y la

5 conversión en la base libre correspondiente usando carbonato de sodio 2N dieron el producto acoplado 2-(5-(3,5-difluorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-il)piridazin-3(2H)-ona (202 mg, 64%) como una espuma amarillo pálido: ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.89 (dd, $J = 3.8$, 1.7 Hz, 1H), 7.51-7.48 (m, 2H), 7.40 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.05-7.03 (m, 1H), 6.46-6.40 (m, 3H), 5.38 (dd, $J = 9.2$, 1.1 Hz, 1H), 4.05-3.79 (m, 2H), 3.37-3.26 (m, 1H), 3.10-2.95 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.26-2.05 (m, 2H).

10

Etapa B: A una solución helada de la benzazepina

15 (0.14 g, 0.15 mmoles) de la etapa A y 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno (Proton-Sponge, 0.23 g, 1.07 mmoles) en 1,2-dicloroetano (4.2 mL) se le añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (0.19 mL, 1.78 mmoles) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 horas,

20 y luego se lavó con ácido clorhídrico 1N. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con diclorometano. El extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida, y se le añadió al residuo metanol (4.2 mL). La solución se calentó bajo

25 reflujo durante 2 horas, y se concentró bajo presión reducida.

La purificación mediante cromatografía en capa delgada preparativa (90:9:1 de diclorometano/metanol/hidróxido de amonio concentrado) dio material parcialmente puro. La re-purificación mediante cromatografía en capa delgada preparativa (95:4.5:0.5 de diclorometano/metanol/hidróxido de amonio concentrado), seguida por la HPLC semi-preparativa en fase inversa (30% B a 50% B; A = 95:5 de agua/acetonitrilo + 0.05% de TFA, B = 95:5 de acetonitrilo/agua + 0.05% de TFA), y la conversión en la base libre correspondiente usando carbonato de sodio 2N dieron el producto N-desmetilo (23 mg, 17%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.04-8.01 (m, 1H), 7.52-7.42 (m, 4H), 7.09-7.05 (m, 1H), 6.67-6.63 (m, 2H), 6.55-6.40 (m, 1H), 5.70-5.60 (m, 1H), 4.20-4.05 (m, 1H), 4.05-6.90 (m, 1H), 3.50-3.20 (m, 2H), 2.20-2.05 (m, 2H).

A una solución del derivado de N-desmetilo (21 mg, 0.06 mmoles) en metanol (1 mL) se le añadió ácido L-tartárico (9 mg, 0.06 mmoles), seguido por agua (5 mL). La solución resultante se liofilizó durante la noche para dar (+/-)-2-(5-(3,5-difluorofenoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-il)piridazin-3(2H)-ona, sal tartrato (30 mg, >99%, AUC HPLC 97.1%) como un sólido blanquecino: ^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz) δ 8.04 (dd, $J = 38, 16$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.65-7.64 (m, 2H), 7.48 (dd, $J = 9.5, 38$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 9.5, 1.6$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J = 9.0, 2.2$ Hz, 2H), 6.58-6.47 (m, 1H), 5.84-5.73 (m, 1H), 5.73-5.58 (m, 1H), 4.41-4.39 (m,

1H), 4.39 (s, 2H), 3.84-3.68 (m, 1H), 3.58-3.47 (m, 1H), 2.53-2.21 (m, 2H); ESI MS m/z 370 [M+H]⁺.

Ejemplo 40

Preparación de (+)- y (-)-8-[[1,2,4]triazolo[4,3- α]piridin-6-

5 il)-5-(3,5-difluorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-

benzo[c]azepina, sal tartrato

Etapa A: A una mezcla del bromuro (1.21 g, 3.29 mmoles, parcialmente puro) de la etapa A en el ejemplo 36, acetato de potasio (0.97 g, 9.86 mmoles) y
10 bis(pinacolato)diboro (0.92 g, 3.62 mmoles) se le añadió DMSO (21 mL). La mezcla se purgó con argón durante aproximadamente 10 minutos, y se le añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropalladio (81 mg, 0.10 mmoles). La reacción se calentó a 80°C durante 3 horas.
15 Después de enfriar a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dividió entre agua y diclorometano. La capa acuosa se separó y se volvió a extraer con diclorometano (2x). El extracto orgánico combinado se lavó con 1:1 de agua/salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se
20 concentró para dar el éster boronato deseado (1.24 g, crudo) como un aceite negro que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa B: A una mezcla del éster boronato (0.3 g, crudo) de la etapa A anterior, 6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3- α]piridina (0.32 g, 1.64 mmoles), y carbonato de cesio (0.80

g, 247 mmoles) en una solución de DMF (5 mL) y agua (1.25 mL) se purgó con argón durante alrededor de 10 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio (40 mg, 0.05 mmoles) a la mezcla, la cual luego se calentó a 80°C durante 4 horas. Después de enfriar a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante HPLC semi-preparativa en fase inversa (5% de B a 50% de B durante 50 minutos; A = 955 de agua/acetonitrilo + 0.05% de TFA, B = 95:5 de acetonitrilo/agua + 0.05% de TFA), y se convirtió en la base libre correspondiente usando carbonato de sodio 2N para dar el producto acoplado (70 mg, 20%) como una espuma café, la cual se resolvió mediante HPLC quiral preparativa (columna CHIRALPAK AD, usando 80:20:0.1 de heptanos/isopropanol/dietilamina como el eluyente) para dar el enantiómero A y el enantiómero B. El enantiómero A se sometió a cromatografía en columna por vaporización (diclorometano, luego 95:4.5:0.5 a 90:91 de diclorometano/metanol/hidróxido de amonio concentrado) para remover restos de dietilamina. El enantiómero B se sometió a purificación quiral adicional (columna CHIRALCEL OD, usando 80:20:0.1 de heptanos/etanol/dietilamina como el eluyente), seguido por cromatografía en columna por vaporización (diclorometano, luego 95:4.5:0.5 a 90:9:1 de diclorometano/metanol/hidróxido

08/1

de amonio concentrado).

A una solución del enantiómero A (23 mg, 005 mmoles) en metanol (0.5 mL) se le añadió ácido L-tartárico (8 mg, 0.05 mmoles) seguida por agua (4 mL). La solución resultante se liofilizó durante la
5 noche para dar (+)-8-([1,2,4]triazolo[4,3- α]piridin-6-il)-5-(3,5-difluorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato (30 mg, 95%, AUC HPLC 99%) como un sólido blanquecino: $[[\alpha]^{25}_D + 44.3^\circ$ (c 0.09, CD₃OD)]; ¹H RMN (CD₃OD 500 MHz) δ 9.22 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.86-7.80 (m, 2H), 7.77-7.74 (m, 2H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz,
10 1H), 6.74 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 2H), 6.57-6.53 (m, 1H), 5.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.76-4.63 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.43-4.30 (m, 1H), 3.89-3.74 (m, 1H), 3.58-3.47 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.58-2.31 (m, 2H); ESI MS m/z 407 [M+H]⁺.

A una solución del enantiómero B (24 mg, 006 mmoles) en
15 metanol (0.5 mL) se le añadió ácido L-tartárico (9 mg, 0.06 mmoles) seguido por agua (4 mL). La solución resultante se liofilizó durante la noche para dar la sal tartrato correspondiente del enantiómero (-) (32 mg, >99%, AUC HPLC > 99%) como un sólido blanquecino: $[[\alpha]^{25}_D - 54.5^\circ$ (c 0.11, CD₃OD)]; ESI MS m/z 407 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 41

Preparación de (+)- y (-)-8-(6-(difluorometoxi)piridazin-3-il)-5-(3,5-difluorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato

Etapa A: A una mezcla del éster boronato (0.3 g,
25 crudo) de la etapa A en el ejemplo 40, 3-cloro-6-

(difluorometoxi)piridazina (0.17 g, 0.94 mmoles) y carbonato de cesio (0.80 g, 247 mmoles) en una solución de DMF (5 mL) y agua (125 mL) se purgó con argón durante alrededor de 10 minutos. Se añadió a la mezcla 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio (40 mg, 0.05 mmoles), la cual se calentó después a 80°C durante 2 minutos. Después de enfriar a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante HPLC semi-preparativa en fase inversa (5% de B a 50% de B durante 50 min; A = 955 agua/acetonitrilo + 0.05% de TFA, B = 9:5 de acetonitrilo/agua + 0.05% de TFA), y se convirtió en la base libre correspondiente usando carbonato de sodio 2N para dar el producto acoplado (114 mg, 32%), el cual se resolvió mediante HPLC quiral preparativa (columna CHIRALPAK AD, usando 80:20:0.1 de heptanos/isopropanol/dietilamina como el eluyente) para dar el enantiómero A y el enantiómero B. El enantiómero A se sometió a cromatografía en columna por vaporización (diclorometano, luego 99:0.9:0.1 a 90:9:1 de diclorometano/metanol/hidróxido de amonio concentrado) para remover restos de dietilamina. El enantiómero B se sometió a purificación quiral adicional (columna CHIRALCEL OD, usando 80:20:0.1 de heptanos/etanol/dietilamina como el eluyente), seguido por una cromatografía en columna por vaporización

2028-1

(diclorometano, luego 99:0.9:0.1 a 90:9:1 de diclorometano/metanol/hidróxido de amonio concentrado).

A una solución del enantiómero A (18 mg, 0.04 mmoles) en metanol (0.5 mL) se le añadió ácido L-tartárico (6 mg, 0.04 mmoles) seguido por agua (4 mL). La solución resultante se liofilizó durante la noche para dar (+)-8-(6-(difluorometoxi)piridazin-3-il)-5-(3,5-difluorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina (enantiómero A), sal tartrato (24 mg, >99%, AUC HPLC >99%) como un sólido blanquecino: $[[\alpha]^{25}_D + 53.1^\circ$ (c 0.10, CD₃OD)]; ¹H RMN (CD₃OD, 500 MHz) δ 8.26 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 71.9 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 90, 20 Hz, 2H), 6.56-6.52 (m, 1H), 5.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.74-4.58 (m, 1H), 4.43-4.39 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.84-3.68 (m, 1H), 3.53-3.37 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.53-2.26 (m, 2H); ESI MS m/z 434 [M+H]⁺.

A una solución del enantiómero B (34 mg, 0.08 mmoles) en metanol (0.5 mL) se le añadió ácido L-tartárico (12 mg, 0.08 mmoles) seguido por agua (4 mL). La solución resultante se liofilizó durante la noche para dar la sal tartrato correspondiente del enantiómero (-) (46 mg, >99%, AUC HPLC >99%) como un sólido blanco $[[\alpha]^{25}_D - 60.0^\circ$ (c 0.08, CD₃OD)]; ESI MS m/z 434 [M+H]⁺.

381

Ejemplo 42

Preparación de (+)- y (-)-6-(5-(3,5-difluorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-il)piridazin-3-amina, sal tartrato

- 5 Etapa A: A una mezcla del éster boronato (0.3 g, crudo) de la etapa A en el ejemplo 40, 6-cloropiridazin-3-amina (0.21 g, 1.64 mmoles), y carbonato de cesio (0.80 g, 2.47 mmoles) en una solución de DMF (5 mL) y agua (1.25 mL) se purgó con argón durante aproximadamente 10 minutos. Se añadió
- 10 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio (40 mg, 0.06 mmoles) a la mezcla, la cual se calentó después a 80°C durante 2 horas. Después de enfriar a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró
- 15 y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante HPLC semi-preparativa en fase inversa (5% de B a 50% de B durante 50 minutos: A = 95:5 de agua/acetonitrilo + 0.05% de TFA, B = 95:5 de acetonitrilo/agua + 0.05% de TFA), y se convirtió en la base libre correspondiente usando carbonato de sodio 2N
- 20 para dar el producto acoplado (99 mg, 32%) como una espuma blanca, la cual se resolvió mediante HPLC quirál preparativa (columna CHIRALCEL OD, usando 90:10:0.1 de heptanos/etanol/dietilamina como el eluyente) para dar enantiómero A y enantiómero B.
- 25 A una solución del enantiómero A (30 mg, 0.08

mmoles) en metanol (1 mL) se le añadió ácido L-tartárico (12 mg, 0.08 mmoles) seguido por agua (5 mL). La solución resultante se liofilizó durante la noche para dar (+)-6-(5-(3,5-difluorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-

5 benzo[c]azepin-8-il)piridazin-3-amina, sal tartrato (41 mg, 99%, AUC HPLC >99%) como un sólido blanquecino: $[[\alpha]^{25}_D + 133.3^\circ$ (c 0.07, metanol)]; ^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz) δ 8.08 (s, 1H), 7.91 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.75-6.71 (m, 10 2H), 6.55-6.51 (m, 1H), 5.75 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.83-4.80 (m, 1H), 4.44-4.40 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.90-2.75 (m, 1H), 3.70-3.55 (m, 1H), 287 (s, 3H), 2.55-2.30 (m, 2H); ESI MS m/z 383 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

A una solución del enantiómero B (29 mg, 0.08 15 mmoles) en metanol (1 mL) se le añadió ácido L-tartárico (11 mg, 0.08 mmoles) seguido por agua (5 mL). La solución resultante se liofilizó durante la noche para dar la sal tartrato correspondiente del enantiómero(-) (40 mg, >99%, AUC HPLC > 99%) como un sólido blanquecino: $[[\alpha]^{25}_D - 45.2^\circ$ (c 0.10, 20 metanol)]; ESI MS m/z 383 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 43

Preparación de (+)- y (-)-2-(5-(3,5-difluorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-il)-[1,2,4]triazol[4,3-a]piridin-3(2H)-ona, sal tartrato

25 Etapa A: A una solución del bromuro (0.3 g, 0.8

mmoles, parcialmente puro) de la etapa A en el ejemplo 36 en 1,4-dioxano (1 mL) se le añadieron [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona (0.13 g, 0.98 mmoles), *N,N'*-dimetiletilendiamina (35 µL, 0.33 mmoles) y fosfato de potasio (0.35 g, 1.63 mmoles). La mezcla se purgó con argón y se le añadió yoduro de cobre (I) (0.35 g, 1.63 mmoles). La reacción se calentó a 110°C durante 16 horas. Después de enfriar a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se vertió y se concentró para dar el producto crudo. La purificación mediante HPLC semipreparativa en fase inversa (5% de B a 50% de B durante 35 minutos; A = 95:5 de agua/acetonitrilo + 0.05% de TFA, B = 95:5 de acetonitrilo/agua + 0.05% de TFA) y la conversión en la base libre correspondiente usando carbonato de sodio 2N dieron el producto acoplado (158 mg, 46%) como una espuma amarilla, la cual se resolvió mediante HPLC quiral preparativa (columna CHIRALCEL OJ, usando 60:40:0.1 de heptanos/etanol/dietilamina como el eluyente) para dar el enantiómero A y el enantiómero B.

A una solución del enantiómero A (65 mg, 0.15 mmoles) en metanol (1 mL) se le añadió ácido L-tartárico (23 mg, 0.15 mmoles) seguido por agua (5 mL). La solución resultante se liofilizó durante la noche para dar 2-(5-(3,5-difluorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*c*]azepin-

8-il)-[1,2,4]triazolo[4,3- α]piridin-3(2H)-ona (enantiómero A),
 sal tartrato (86 mg, 98%, AUC HPLC 97.9%) como un sólido
 blanquecino: ^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz) δ 8.20 (d, J = 2.0 Hz,
 1H), 8.14 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.1 Hz, 1H),
 5 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 6.4, 1.1 Hz, 1H), 7.23
 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 2H), 6.70-6.65
 (m, 1H), 6.56-6.52 (m, 1H), 5.74-5.72 (m, 1H), 4.80-4.63 (m,
 1H), 4.43-4.26 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.89-3.63 (m, 1H), 3.52-
 3.37 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.47-2.56 (m, 2H), ESI MS m/z 423 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
 10 Anal. Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 11\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6 \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$: C, 54.75; H, 4.71; N,
 9.32. Encontrado: C, 54.70; H, 4.68; N, 9.03.

A una solución del enantiómero B (60 mg, 0.14
 mmoles) en metanol (1 mL) se le añadió ácido L-tartárico (21
 mg, 0.14 mmoles) seguido por agua (5 mL). La solución
 15 resultante se liofilizó durante la noche para dar la sal
 tartrato correspondiente del enantiómero B (80 mg, 98%, AUC
 HPLC 98.5%) como un sólido blanquecino; ESI MS m/z 423 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
 Anal. Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 11\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$: C, 55.59; H,
 4.61; N, 9.46. Encontrado: C, 55.48; H, 4.48; N, 9.31.

20

Ejemplo 44

Preparación de 1-(5-(3,5-difluorofenoxi)-2-metil)-2,3,4,5-
tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-il)piridin-2(1H)-ona
(enantiómero A), sal tartrato y la sal tartrato del
enantiómero B

25

Etapas A: A una solución del bromuro (0.3 g, 0.8

721

mmoles, parcialmente puro) de la etapa A en el ejemplo 36 en 1,4-dioxano (1 mL) se le añadieron 2-hidroxipiridina (93 mg, 0.98 mmoles), *N,N'*-dimetiletilendiamina (35 µL, 0.33 mmoles) y fosfato de potasio (0.35 g, 1.63 mmoles). La mezcla se purgó
5 con argón, y se le añadió yoduro de cobre(I) (31 mg, 0.16 mmoles). La reacción se calentó a 110°C durante 16 horas. Después de enfriar a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se
10 concentró para dar el producto crudo. La purificación mediante HPLC semi-preparativa en fase inversa (5% de B a 50% de B durante 35 minutos; A = 95:5 de agua/acetonitrilo + 0.05% de TFA, B = 95:5 de acetonitrilo/agua + 0.05% de TFA), y la conversión en la base libre correspondiente usando carbonato
15 de sodio 2N dieron el producto acoplado (103 mg, 33%) como una espuma amarillo pálido, la cual se resolvió mediante HPLC quiral preparativa (columna CHIRALCEL OJ, usando 80:20:0.1 de heptanos/etanol/dietilamina como el eluyente) para dar el enantiómero A y el enantiómero B.

20 A una solución del enantiómero A (40 mg, 0.1 mmoles) en metanol (1 mL) se le añadió ácido L-tartárico (16 mg, 0.1 mmoles) seguido por agua (5 mL). La solución resultante se liofilizó durante la noche para dar 1-(5-(3,5-difluorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*c*]azepin-8-il)piridin-
25 2(1*H*)-ona (enantiómero A), (55 mg, 99%, AUC HPLC > 99%) como

un sólido blanquecino: ^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz) δ 7.65-7.60 (m, 3H), 7.48 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J = 9.0, 19$ Hz, 2H), 6.64 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.58-6.42 (m, 2H), 5.78 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.68-4.47 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.37-4.16 (m, 1H), 3.79-3.58 (m, 1H), 3.47-3.37 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.47-2.26 (m, 2H); ESI MS m/z 383 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 11\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$: C, 57.44; H, 4.95; N, 5.07. Encontrado: C, 57.36; H, 5.05; N, 4.94.

A una solución del enantiómero B (32 mg, 0.08 mmol) en metanol (1 mL) se le añadió ácido L-tartárico (12 mg, 0.08 mmol) seguido por agua (5 mL). La solución resultante se liofilizó durante la noche para dar la sal tartrato correspondiente del enantiómero B (44 mg, 98%, AUC HPLC 98.6%) como un sólido blanquecino: ESI MS m/z 383 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Anal. Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1.1\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$: C, 58.64; H, 4.92; N, 5.26. Encontrado: C, 58.70; H, 5.12; N, 5.23.

Ejemplo 45

Preparación de (+)- y (-)-4-(2-metil-5-fenoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-il)benzamidato, sal tartrato

Los dos enantiómeros en el ejemplo 45 se prepararon a partir del éster boronato de la etapa F en el ejemplo 16 y 4-bromo-benzamidato siguiendo los procedimientos de las etapas G, H, I y J en el ejemplo 16. (+)-4-(2-Metil-5-fenoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-il)benzamidato, sal tartrato (AUC HPLC 98.9%) como un sólido blanco: p.f. 106-

108°C; ^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz) δ 9.11 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.87 (79.11 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 7.80-7.78 (m, 2H), 7.63 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5 7.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.95 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.74 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.92-4.83 (m, 1H), 4.54-4.50 (m, 1H), 4.42 (s, 3H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.60-3.54 (m, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.49-2.38 (m, 2H); ESI MS m/z 373 $[\text{M}+\text{H}]$. (-)-4-(2-Metil-5-fenoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-il)banzamida, sal 10 tartrato (AUC HPLC 98.9%) es un sólido blanco: p.f. 118-120°C; ESI MS m/z 373 $[\text{M}+\text{H}]$.

Ejemplo 46

Preparación de (+)- y (-)-2-metil-8-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato y

15 (-)-2-metil-8-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato

Los dos enantiómeros del ejemplo 46 se prepararon a partir del éster boronato de la etapa F en el ejemplo 16 y 1-cloro-metilsulfonilbenceno siguiendo los procedimientos de las 20 etapas G, H, I y J en el ejemplo 16, (+)-2-Metil-8-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato (AUC HPLC 98.9%) es un sólido blanco: p.f. 116-118°C; ^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz) δ 8.03 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.76-25 7.72 (m, 2H), 7.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.28-7.24 (m,

2H), 7.04 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.71 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.91-4.80 (m, 1H), 4.44-4.40 (m, 3H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.58-3.54 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.45-2.36 (m, 2H);

5 ESI MS m/z 408 [M+H]. (-)-2-Metil-8-(4-metilsulfonilfenil)-5-fenoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato (AUC HPLC 98.9%) es un sólido blanco: p.f. 116-118°C; ESI MS m/z 408 [M+H].

Ejemplo 47

10 Preparación de (+)- y (-)-5-(3,5-difluorofenoxi)-2-metil-8-(4-(metilsulfonil)fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina,
sal tartrato

Etapa A: Una mezcla del bromuro (0.2 g, parcialmente puro) de la etapa A en el ejemplo 36, ácido 4-

15 (metilsulfonil)fenilborónico (0.15 g, 0.76 mmoles) y carbonato de cesio (0.49 g, 1.52 mmoles) en una solución de DMF (3 mL) y agua (0.75 mL) se purgó con argón durante aproximadamente de 10 minutos. Se añadió a la mezcla 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio (25 mg, 0.03

20 mmoles), la cual se calentó después a 80°C durante 4 horas. Después de enfriar a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante

25 cromatografía en capa delgada preparativa (90:10 de

cloroformo/isopropanol) para dar la ariloxibenzazepina deseada (129 mg, 59%) como un sólido blanquecino, la cual se resolvió mediante HPLC quiral preparativa (columna CHIRALCEL OD, usando 80:20:0.1 de heptanos/etanol/dietilamina como el eluyente) para dar el enantiómero A y el enantiómero B.

A una solución del enantiómero A (60 mg, 0.13 mmoles) en metanol (1 mL) se le añadió el ácido L-tartárico (20 mg, 0.13 mmoles) seguido de agua (5 mL). La solución resultante se liofilizó durante la noche para dar (-)-5-(3,5-difluorofenoxi)-2-metil-8-(4-(metilsulfonil)fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato (80 mg, > como un sólido blanquecino: $[[\alpha]^{25}_D -42.0^\circ$ (c 0.07, CD₃OD)]; ¹H RMN (CD₃OD, 500 MHz) δ 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.77-7.74 (m, 2H), 7.62 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.9, 20 Hz, 2H), 6.55 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.79-4.63 (m, 1H), 4.43-4.40 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.84-3.68 (m, 1H), 3.58-3.42 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.53-2.26 (m, 2H); ESI MS m/z 444 [M+H]⁺. Análogo calculado para C₂₄H₂₃F₂NO₃S·1.1C₄H₆O₆H₂O: C, 54.44; H, 5.08; N, 2.24. Encontrado: C, 54.61; H, 4.88; N, 2.18.

A una solución del enantiómero B (62 mg, 0.14 mmoles) en metanol (1 mL) se le añadió ácido L-tartárico (21 mg, 0.14 mmoles) seguido por agua (5 mL). La solución resultante se liofilizó durante la noche para dar el enantiómero (+) correspondiente, sal tartrato (81 mg, 97%, AUC HPLC >99%) como un sólido blanquecino: $[[\alpha]^{25}_D +58.8^\circ$ (c 0.09, CD₃OD)]; ESI MS m/z 444 [M+H]⁺. Análogo Calculado para

$C_{24}H_{23}F_2NO_3S \cdot 1.1C_4H_6O_6 \cdot 0.5H_2O$: C, 55.23; H, 4.99; N, 2.27. encontrado: C, 55.06; H, 4.95; N, 2.13.

Ejemplo 48

5 Preparación de (+)- y (-)-4-(5-(3,5-difluorofenoxi)-2-metil-
2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-il)benzonitrilo, sal
tartrato

Etapa A: Una mezcla del bromuro (019 g, parcialmente puro) de la etapa A del ejemplo 36, ácido 4-cianofenilborónico (0.11 g, 0.78 mmoles) y carbonato de cesio (0.51 g, 1.56
10 mmoles) en una solución de DMF (3 mL) y agua (0.75 mL) se purgó con argón durante alrededor de 10 minutos. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio (25 mg, 0.03 mmoles) a la mezcla, la cual se calentó después a 80°C durante 4 horas. Después de enfriar a la temperatura ambiente, la
15 mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en capa delgada preparativa (90:10 de cloroformo/isopropanol) para dar la ariloxibenzazepina deseada
20 (113 mg, 56%) como un sólido café, el cual se resolvió mediante HPLC quiral preparativa (columna CHIRALCEL OJ, usando 80:20:0.1 de heptanos/isopropanol/dietilamina como el eluyente) para dar el enantiómero A y el enantiómero B.

A una solución del enantiómero A (50 mg, 0.13
25 mmoles) en metanol (1 mL) se le añadió ácido L-tartárico (19

391

mg, 0.13 mmoles) seguido por agua (5 mL). La solución resultante se liofilizó durante la noche para dar (-)-4-(5-(3,5-difluorofenoxi)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-8-il)benzonitrilo, sal tartrato (68 mg, 98%,
5 AUC HPLC 97.3%) como un sólido blanco: $[[\alpha]^{25}_D - 396^\circ$ (c 0.09, CD₃OD)]; ¹H RMN (CD₃OD, 500 MHz) δ 7.85-7.80 (m, 4H), 7.75-7.73 (m, 2H), 7.61 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 2H), 6.56-6.53 (m, 1H), 5.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.80-4.58 (m, 1H), 4.43-4.39 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.89-3.74 (m, 1H), 3.58-3.37
10 (m, 1H), 283 (s, 3H), 2.53-2.21 (m, 2H); ESI MS m/z 391 [M+H]⁺. Análogo calculado para C₂₄H₂₀F₂N₂O·1.2C₄H₆O₆·0.5H₂O: C, 59.69; H, 4.90; N, 4.83. Encontrado: C, 59.62; H, 4.89; N, 4.85.

A una solución del enantiómero B (51 mg, 0.13 mmoles) en metanol (1 mL) se le añadió ácido L-tartárico (20
15 mg, 0.13 mmoles) seguido por agua (5 mL). La solución resultante se liofilizó durante la noche para dar el enantiómero (+) correspondiente, sal tartrato (68 mg, 98%, AUC HPLC >99%) como un sólido blanco: $[[\alpha]^{25}_D + 589^\circ$ (c 0.09, CD₃OD)]; ESI MS m/z 391 [M+H]⁺. Análogo Calculado para
20 C₂₄H₂₀F₂N₂O·1.1C₄H₆O₆·0.5H₂O: C, 60.42; H, 4.93; N, 4.96. Encontrado: C, 60.45; H, 4.96; N, 4.72.

Ejemplo 49

Preparación de (-)-2-metil-5-fenoxi-8-(piridimidin-2-il)- 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato

25 Este compuesto se preparó del éster boronato de la

etapa F del ejemplo 16 y 2-bromopirimidina siguiendo los procedimientos de las etapas G, H y J en el ejemplo 16. (-)-2-Metil-5-fenoxi-8-(pirimidin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato (AUC HPLC 98.9%) es un sólido blanco:

5 $[[\alpha]_D^{25} -52.5^\circ$ (c 0.04, MeOH)]; p.f. 108-110°C; ^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz) δ 8.85 (d, $J = 49$ Hz, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), m, 2H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.95 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.90-4.84 (m, 1H), 4.52-4.48 (m, 1H), 4.41 (s, 3H), 3.88-3.84
10 (m, 1H), 3.58-3.54 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.55-2.35 (m, 2H); ESI MS m/z 332 $[\text{M}+\text{H}]$.

Ejemplo 50

Preparación de (+)- y (-)-8-(6-aminopiridazin-3-il)-2-metil-5-fenoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato

15 Los dos enantiómeros en el ejemplo 50 se prepararon a partir del éster boronato de la etapa F en el ejemplo 16 y 6-cloropiridazin-3-amina siguiendo los procedimientos de las etapas G, H, I y J en el ejemplo 16. (+)-8-(6-Aminopiridazin-3-il)-2-metil-5-fenoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato (AUC HPLC 97%) es un sólido
20 blanco: p.f. 102-104°C; ^1H RMN (CD_3OD , 500 MHz) δ 8.20 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.71 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.90-4.86 (m, 1H), 4.49-4.46 (m, 1H), 4.43 (s, 3H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.64-3.44 (m, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.48-2.36 (m,
25 2H); ESI MS m/z 347 $[\text{M}+\text{H}]$. (-)-8-(6-aminopiridazin-3-il)-2-metil-5-

261

fenoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato (AUC HPLC 97%) es un sólido blanco: p.f. 112-114°C; ESI MS m/z 347 [M+H].

Ejemplo 51

Preparación de (-)-5-(2,3-difluorofenoxi)-2-metil-8-

5 (piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal
tartrato

(+)-2-Metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-5-ol se obtuvo siguiendo el procedimiento de la etapa H en el ejemplo 1 a partir de (+)-5-(ter-butildimetilsililoxi)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina en la etapa G del ejemplo 1. La formación de éter entre (+)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-5-ol y 2,3-difluorohenol usando procedimientos similares a aquellos en la etapa B y C del ejemplo 10 dio (-)-5-(2,3-difluorofenoxi)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato (AUC HPLC >99%) como un sólido blanco: p.f. 112-114°C; ¹H RMN (CD₃OD, 500 MHz) δ 9.18 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.20-8.19 (m, 2H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62-7.61 (m, 1H), 7.64-7.62 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.05-7.03 (m, 1H), 6.89-6.85 (m, 1H), 5.78 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.98-4.94 (m, 1H), 4.54-4.48 (m, 1H), 4.42 (s, 3H), 3.98-3.92 (m, 1H), 3.63-3.58 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.64-2.44 (m, 2H); ESI MS m/z 368 [M+H].

Ejemplo 52Preparación de (-)-5-(3-cianofenoxi)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato

(+)-2-Metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-
 5 1H-benzo[c]azepin-5-ol se obtuvo siguiendo el procedimiento de la etapa H en el ejemplo 1, a partir de (+)-5-(ter-butildimetilsililoxi)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina en la etapa G del ejemplo 1. La formación de éter entre (+)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-
 10 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-5-ol y 3-hidroxibenzonitrilo usando procedimientos similares a aquellos en la etapa B y C del ejemplo 10 dio (-)-5-(3-cianofenoxi)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato (AUC HPLC >99%) como un sólido
 15 blanco: p.f. 113-115°C, ¹H RMN (CD₃OD, 500 MHz) δ 9.17 (d, J = 49 Hz, 1H), 8.20-8.17 (m, 2H), 8.08 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.82-7.80 (m, 1H), 7.67 (d, J = 80 Hz, 1H), 7.48-7.40 (m, 3H), 7.32 (d, J = 75 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.79-4.74 (m, 1H), 4.45-4.40 (m, 3H), 3.85-3.75 (m, 1H), 3.56-3.50 (m, 1H),
 20 2.80 (s, 3H), 2.44-2.38 (m, 2H); ESI MS m/z 357 [M+H].

Ejemplo 53Preparación de (-)-5-(4-cianofenoxi)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato

Se obtuvo (+)-2-Metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-5-ol siguiendo el procedimiento
 25

de la etapa H en el ejemplo 1 a partir de (+)-5-(ter-butildimetilsililoxi)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepina en la etapa G del ejemplo 1. La formación de éter entre (+)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-ol y 4-hidroxibenzonitrilo usando procedimientos similares a aquellos de la etapa B y C del ejemplo 10 dio (-)-5-(4-cianofenoxi)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato (AUC HPLC >99%) como un sólido blanco: p.f. 110-112°C; ¹H RMN (CD₃OD, 500 MHz) δ 9.17 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.20-8.17 (m, 2H), 8.08 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.68-7.64 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.74-4.70 (m, 1H), 4.46-4.42 (m, 3H), 3.85-3.75 (m, 1H), 3.56-3.50 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.44-2.38 (m, 2H); ESI MS m/z 357 [M+H].

Ejemplo 54

Preparación de (-)-5-(2,5-difluorofenoxi)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato

(+)-2-Metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-5-ol se obtuvo siguiendo el procedimiento de la etapa H en el ejemplo 1 a partir de (+)-5-(ter-butildimetilsililoxi)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepina en la etapa G del ejemplo 1. La formación de éter entre (+)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-

2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-5-ol y 2,5-difluorofenol
usando procedimientos similares a aquellos en las etapas B y C
del ejemplo 10 dio (-)-5-(2,5-difluorofenoxi)-2-metil-8-
(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal
5 tartrato (AUC HPLC >99%) como un sólido blanco: p.f. 102-
104°C; ¹H RMN (CD₃OD, 500 MHz) δ 9.17 (d, J = 5.0 Hz, 1H),
8.20-8.18 (m, 2H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82-7.80 (m, 1H),
7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14-7.04 (m, 2H), 3.72-3.68 (m,
1H), 575 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.90-4.82 (m, 1H), 4.44-4.41 (m,
10 3H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.58-3.54 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.60-
2.40 (m, 2); ESI MS m/z 368 [M+H].

Ejemplo 55

Preparación de (-)-5-[2,6-difluorofenoxi]-2-metil-8- (piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal

15

tartrato

(+)-2-Metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-
benzo[c]azepin-5-ol se obtuvo siguiendo el procedimiento de la etapa H
en el ejemplo 1 a partir de (+)-5-(ter-butildimetilsililoxi)-2-metil-8-
(piridazin-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina en la etapa G del
20 ejemplo 1. La formación de éter entre (+)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-
2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepin-5-ol y 2,6-difluorofenol usando
procedimientos similares a aquellos en las etapas B y C del ejemplo 10
dio (-)-5-(2,6-difluorofenoxi)-2-metil-8-(piridazin-3-il)-2,3,4,5-
tetrahidro-1H-benzo[c]azepina, sal tartrato (AUC HPLC >99%) como un
25 sólido blanco: p.f. 98-100°C; ¹H RMN (CD₃OD, 500 MHz) δ 9.02-9.00 (m,

551

1H), 8.35-8.00 (m, 4H), 7.50-7.40 (m, 1H), 7.02-6.92 (m, 3H), 5.52-5.48 (m, 1H), 5.16-5.10 (M, 1H), 4.42 (S, 3H), 4.02-4.00 (M, 1H), 3.88-3.78 (M, 2H), 2.50 (S, 3H), 2.76-2.42 (m, 2H); ESI MS m/z 368 [M+H].

Ejemplo 56

5

Ensayo de unión primaria

Preparación de Membranas

Células HEK-293 recombinantes que expresaban ya sea proteínas hSERT, hDAT o hNET fueron cosechadas de matraces T-175 como sigue: El medio se retiró de los matraces y las
10 células se enjuagaron con HBSS sin Ca y sin Mg. Las células se incubaron después durante 5-10 minutos en 10 mM de Tris-Cl, pH 7.5, 5 mM de EDTA antes de que las células se levantaran con una combinación de pipeteo y raspado, según se requiriera. La suspensión celular se recogió en botellas centrífugas y se
15 homogeneizó durante 30 segundos con un homogeneizador Polytron. La suspensión se centrifugó durante 30 minutos a 32,000 x g, 4°C. El sobrenadante se decantó y la pella se resuspendió y se homogeneizó en 50 mM de Tris-Cl, pH 7.5, 1 mM de EDTA durante 10 segundos. La suspensión se centrifugó
20 después nuevamente durante 30 minutos a 32,000 x g, 4°C. El sobrenadante se decantó y la pella se resuspendió en 50 mM de Tris-Cl, pH 7.5, 1 mM de EDTA y se homogeneizó brevemente. Se llevó a cabo un ensayo de Bradford (Bio-rad) y la preparación de membrana se diluyó a 2 mg/ml con 50 mM de Tris-Cl, pH 7.5,
25 1 mM de EDTA. Se prepararon alícuotas y luego se congelaron y

002

almacenaron a -80°C .

Ensayo de Unión a Radioligando SERT

Los compuestos se disolvieron en 100% de DMSO a una concentración 100 veces la concentración de ensayo más alta, diluida en serie 1:3 en 100% de DMSO y 04 μl /pocillo de cada solución se colocaron en una placa de 384 pocillos fondo redondo de polipropileno Nunc. 100% de inhibición se define con 0.4 μl /pocillo de 1 mM de fluoxetina disuelta en DMSO. 20 μl /pocillo de una preparación de membrana 2x (15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ en 50 mM de Tris-Cl, pH 7.5, 120 mM de NaCl, 5 mM de KCl) y 20 μl /pocillo de una solución de radioligando 2 x (520 pM [^{125}I]RTI-55 en 50 mM de Tris-Cl, pH 7.5, 120 mM de NaCl, 5 mM de KCl) se añadieron a cada pocillo y la reacción se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente. Los contenidos de la placa de ensayo se transfirieron después a una placa de filtro Millipore Multiscreen_{HTS} GF/B la cual había sido pre-tratada con 0.5% de PEI durante al menos una hora. La placa se filtró al vacío y se lavó con 7 lavados de 100 μl /pocillo de 50 mM de Tris-Cl, pH 7.5, 120 mM de NaCl, 5 mM de KCl helado a 4°C . La filtración y lavado se completaron en menos de 90 segundos. Las placas se secaron al aire durante la noche, 12 μl /pocillo de fluido de centelleo MicroScint se añadieron y las placas se contaron en un Trilux.

Ensayo de Unión a Radioligando DAT

Los compuestos se disolvieron en 100% de DMSO a una

102

concentración 100 veces la concentración de ensayo más alta deseada, diluidos en serie 1:3 en 100% de DMSO y 0.4 µl/pocillo de cada solución se colocaron en una placa de 384 pocillos de fondo redondo de polipropileno Nunc. La inhibición al 100% se define con 0.4 µl/pocillo de 1 mM de GBR-12935 disueltos en DMSO. 20 µl/pocillo de una preparación de membrana 2x (12.5 µg/ml en 30 mM de regulador de pH de fosfato de sodio, pH 7.9 a 4°C) y 20 µl/pocillo de una solución de radioligando 2x (250 pM [¹²⁵I]RTI-55 en 30 mM de regulador de pH de fosfato de sodio, pH 7.9 a 4°C) se añadieron al pocillo y la reacción se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente. Los contenidos de la placa de ensayo se transfirieron después a una placa de filtro Millipore Multiscreen_{HTS} GF/B que había sido pre-tratada con 0.5% de PEI durante al menos una hora. La placa se filtró al vacío y se lavó con 7 lavados de 100 µl/pocillo de 50 mM de Tris-Cl, pH 7.5, 120 mM de NaCl, 5 mM de KCl helado a 4°C. La filtración y lavado se completaron en menos de 90 segundos. Las placas se secaron al aire durante la noche, se añadieron 12 µl/pocillo de fluido de centelleo MicroScint y las placas se contaron en un Trilux.

Ensayo de Unión a Radioligando NET

Los compuestos se disolvieron en 100% de DMSO a una concentración 100 veces la concentración de ensayo más alta deseada, diluidos en serie 1:3 en 100% de DMSO, y 1.0

50 µl/pocillo de cada solución se colocaron en una placa de 384 pocillos de fondo redondo de polipropileno Nunc. La inhibición al 100% se define con 1.0 µl/pocillo de 10 mM de desipramina disuelta en DMSO. 50 µl/pocillo de una
5 preparación de membrana 2x (0.4 mg/ml en 50 mM de Tris-Cl, pH 7.5, 120 mM de NaCl, 5 mM de KCl) y 50 µl/pocillo de una solución de radioligando 2x (4 nM [³H]nisoxetina en 50 mM de Tris-Cl, pH 7.5, 120 mM de NaCl, 5 mM de KCl) se añadieron al pocillo y la reacción se incubó durante 1 hora a temperatura
10 ambiente. Los contenidos de la placa de ensayo se transfirieron después a una placa de filtro Millipore Multiscreen_{HTS} GF/B la cual había sido pre-tratada con 0.5% de PEI durante al menos una hora. La placa se filtró al vacío y se lavó con 7 lavados de 100 µl/pocillo de 50 mM de Tris-Cl, pH 7.5, 120 mM de NaCl, 5 mM de KCl helado a 4°C. La
15 filtración y lavado se completaron en menos de 90 segundos. Las placas se secaron al aire durante la noche, se añadieron 12 µl/pocillo de fluido de centelleo MicroScint y las placas se contaron en un Trilux.

20 Análisis de Datos

Los datos brutos se normalizan a inhibición porcentual usando pocillos de control definiendo 0% (DMSO únicamente) y 100% (inhibidor selectivo) los cuales se llevan a cabo en cada placa. Cada placa se lleva a cabo por triplicado, y la curva de respuesta a
25 concentración generada de esta manera se ajusta usando la ecuación de

302

respuesta de dosis de cuatro parámetros $Y = \text{Fondo} + (\text{Arriba-Fondo}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{HillSlope}))}$ para determinar el valor IC_{50} para cada compuesto. La concentración de radioligando seleccionado para cada ensayo corresponde a la concentración K_d determinada a través de

5 análisis de unión por saturación para cada ensayo.

Ejemplo 57

Ensayo de ocupación

Ratas Sprague-Dawley macho (180-300 g) (Charles River Laboratories, Wilmington, MA) fueron dosificadas oralmente con un

10 compuesto de prueba (suspendido en 0.25% de metilcelulosa en agua destilada). Después de 60 minutos de supervivencia después de dosis, las ratas se sacrificaron y los cerebros fueron evacuados y rápidamente congelados en isopentano helado. Los tejidos cerebrales congelados se almacenaron a -80°C hasta usarse.

15 Los tejidos cerebrales fueron descongelados y homogeneizados en 7-10 volúmenes de regulador de pH de incubación usando un homogeneizador polytron (Kinematica, Littau-Lucerne, Suiza). Aliquotas de muestras se congelaron inmediatamente en hielo seco/etanol y se almacenaron a -80°C . Se midió el contenido de proteínas para cada

20 cerebro usando un kit de ensayo de proteína Coomassie (Pierce, Rockford, IL). En una placa de 96 pocillos profunda, se incubaron 100 μg de tejido (0.4 mg/ml) con un radioligando adecuado bajo condiciones iguales a las de la unión a la sección cerebral mostrada en la tabla 1 abajo. Se evaluó también el efecto del tiempo de incubación y la temperatura en

25 la evaluación de ocupación. Al final del tiempo de incubación, las

202

reacciones se detuvieron por filtración a través de filtros FPXLR-196 (Brandel, Gaithersburg, MD) que habían sido sumergidos en 0.5-1.0% de polietilenimina durante 1 hora a 4°C. Los filtros se lavaron dos veces con regulador de pH de incubación helado, se midió el tritio usando un 5 contador de centelleo líquido Wallac Microbeta.

Tabla 1
Radioligandos y condiciones de incubación para ensayo de unión
a homogenado ex vivo

10	Transportador	Radioligando	Concentra ción	Fármaco no específico	Regulador de pH	Tiempo de incubaci ón	Temp..
	SERT	[³ H]- citalopram	2 nM	10 µM de fluoxetina	50 mM de Tris, 120 M de NaCl, 5 mM de KCl (pH 7.4 a 25°C)	20 minutos	4°C
15	DAT	[¹²⁵ I]-RTI-55	0.4 nM	10 µM de GBR-12935	30 mM de fosfato de sodio (pH 7.9 a 4°C)	10 minutos	4°C
20	NET	[³ H]- nisoxetina	5 nM	10 µM de reboxetina	50 mM de Tris, 300 mM de NaCl, 5 mM de KCl (pH 7.4 a 25°C)	20 minutos	4°C

La radioactividad de los filtros se midió como 25 desintegraciones por minuto en un contador de centelleo

líquido LKB Trilux o contador gama Packard Cobra II. La unión específica se calculó al restar el valor de densidad de unión no específica de aquél de la densidad de unión total (tejido no tratado con fármaco) en la región homogenada del tejido correspondiente. El porcentaje de unión específica se calculó como lo siguiente: $\text{porcentaje de unión específica} = (\text{unión específica en tratado con fármaco} - \text{unión no específica}) / (\text{unión total} - \text{unión no específica}) \times 100\%$. El porcentaje de unión específica en una condición tratada con fármaco es inversamente proporcional a la inhibición porcentual u ocupación de receptor porcentual por el fármaco.

Ejemplo 58

Ensayos de comportamiento in vivo

Para todas las pruebas

Todos los animales fueron mantenidos de acuerdo con los lineamientos del Comité sobre Animales del Bristol-Myers Squibb-Copany and *Guide for Care and Use of Laboratory Animals*, Institute of Animal Laboratory Resources, 1996, los cuales se incorporan en la presente a manera de referencia en su totalidad. Los protocolos de investigación fueron aprobados por el Bristol-Myers Squibb Company Institutional Animal Care and Use Committee.

Ensayo de Suspensión de Cola de Ratón

Ratones Swiss Webster macho son alojados 3-4 por jaula en habitáculos mantenidos a temperatura constante (21-

23°C) y humedad ($50 \pm 10\%$) en un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad. Los animales tienen acceso *ad libitum* a agua y alimento a lo largo de los estudios. El día de la prueba, se les mete en el cuarto de prueba y se les deja aclimatar durante 1 hora. Para empezar la prueba, la cola se fija a una pieza de cinta que es luego fijada a un gancho en el techo de una cámara de sonido atenuado. La inmovilidad se registra automáticamente usando el software Med Associates. Se administran los compuestos en forma precisa a un intervalo de pretratamiento fijo antes de la sesión.

Ensayo de Nado Forzado de Rata

Ratas Sprague Dawley macho son alojadas en pares en cuartos mantenidos a una temperatura y humedad constantes ($21-23^\circ\text{C}$), ($50 \pm 10\%$) en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas. Los animales tienen acceso ilimitado al agua y alimento a lo largo de los estudios. Los animales se manejan durante dos minutos cada uno de los dos días antes del inicio del experimento. En el primer día de prueba, las ratas se ponen en el tanque de nado (un cilindro Pyrex de 46 cm de alto x 21 cm de diámetro, llenado con 30 cm de agua que varía entre $24-26^\circ\text{C}$) durante 15 minutos (la sesión de pre-nado). Al final de la sesión de 15 minutos, las ratas se secan y se les reemplaza en su jaula. Los compuestos se administran en tres puntos de tiempo en las siguientes 24 horas (23.5, 5 y 1 hora) antes de un segundo nado de prueba. Esta prueba de nado tiene una duración de 5

minutos y se graba en video el comportamiento de los animales y los comportamientos activos (inmovilidad, nado, trepado) son registrados. Al final de cada periodo de 5 segundos durante la sesión de prueba de 5 minutos se califica el comportamiento de la rata como uno de los siguientes: inmovilidad (la rata siguió flotando en el agua sin luchar y sólo hizo los movimientos necesarios para mantener su cabeza arriba del agua), nado (la rata hizo movimientos de nado activos, más de lo necesario para simplemente mantener su cabeza arriba del agua, por ejemplo, moviéndose alrededor en el cilindro) o trepado (la rata hizo movimientos activos con sus patas delanteras dentro y fuera del agua, dirigidos normalmente contra la pared del cilindro). Los compuestos sólo se identifican por un código prediseñado y el experimentador sigue ciego a lo largo del experimento (incluyendo mientras se califican las cintas de video).

Actividad Locomotora de Rata y Ratón

Los animales se alojan de acuerdo con las condiciones descritas arriba para las dos especies. El aparato de prueba consiste en cámaras de Plexiglas equipadas con monitores de actividad Digiscan (Ommitech Electronics, Columbus, Ohio) que detectan las interrupciones de ocho haces de luz. La actividad horizontal se registró en cámaras de 5 minutos durante un total de 60 minutos y se expresa como distancia total cubierta (en cm). Los compuestos fueron

202

administrados en forma precisa a un intervalo de pretratamiento fijo antes de las pruebas.

Aunque la invención ha sido descrita en detalle, por motivos de ilustración, se entiende que este detalle es para
5 ese propósito y que pueden hacerse a la misma variaciones por aquellos expertos en la técnica sin alejarse del espíritu y alcance de la invención el cual se define por las siguientes reivindicaciones.

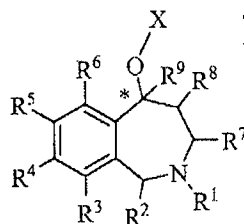
Se hace constar que con relación a esta fecha, el
10 mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

202

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

- 5 1. Un compuesto caracterizado porque tiene las fórmulas I(A-E) que tienen la siguiente estructura:



I(A-E)

en donde:

el átomo de carbono designado * está en la configuración R o S, y

- 15 X representa un carbociclo o heterociclo monocíclico aromático o no aromático de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridilo, 2-oxo-piridin-1(2H)-ilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, piranilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, y tetrazolilo, sustituido opcionalmente de 1 a 4 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R¹⁴, u otros carbociclos o heterociclos monocíclicos aromáticos o no aromáticos de 5 ó 6 miembros que
20 contienen 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que
25

consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituidos opcionalmente de 1 a 4 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R¹⁴; o

X es un carbociclo o heterociclo bicíclico [5,5]-,
5 [6,5]-, [6,6]- o [6,7]-fusionado seleccionado del grupo que
consiste en indenilo, indanilo, benzofuranilo, benzotiofenilo,
dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzofuranilo, indolilo,
isoindolilo, indolinilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzooxazolilo,
benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo,
10 indazolilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, naftilo,
tetrahidronaftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo,
cinolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo,
benzo[1,2,3]triazinilo, benzo[1,2,4]triazinilo, 2,3-dihidro-
benzo[1,4]dioxinilo, 4H-cromenilo, dihidrobenzocicloheptenilo,
15 tetrahidrobenzocicloheptenilo, indolizininilo, quinolizininilo,
6aH-tieno[2,3-d]imidazolilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo,
imidazo[1,2-a]piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo,
[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo, tieno[2,3-b]furanilo,
tieno[2,3-b]piridinilo, tieno[3,2-b]piridinilo, furo[2,3-
20 b]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo,
furo[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-b]pirazinilo,
benzo[c][1,2,5]oxadiazolilo, benzo[c][1,2,5]tiadiazolilo, 3,4-
dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo,
6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazinilo, 2-oxo-2,3-
25 dihidrobenzo[*i*]oxazolilo, 3,3-dimetil-2-oxoindolinilo, 2-oxo-

2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo,
benzo[c][1,2,5]oxadiazolilo, benzo[c][1,2,5]tiadiazolilo,
[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinilo, y 3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]
piridin-2(3H)-ilo, sustituido opcionalmente de 1 a 4 veces
5 con sustituyentes como los definidos abajo en R¹⁴, u otros
carbociclos o heterociclos bicíclicos [5,5]-, [6,5]-, [6,6]- o
[6,7]-fusionados que contienen 1-5 heteroátomos seleccionados
del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre,
sustituidos opcionalmente de 1 a 4 veces con sustituyentes
10 como los definidos abajo en R¹⁴;

R¹ es H, C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆-
alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo o C₄-C₇ cicloalquilalquilo, cada
uno de los cuales es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces
con sustituyentes como los definidos abajo en R¹⁵;

15 R² es H, C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆-
alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo o C₄-C₇ cicloalquilalquilo, cada
uno de los cuales es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces
con sustituyentes como los definidos abajo en R¹⁵; o

R² es gem-dimetilo;

20 R³, R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno
independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, -
OR¹², S(O)_nR¹³, -CN, -C(O)R¹³, -NR¹⁰R¹¹, C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆
alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇
cicloalquilalquilo, en donde cada uno de los C₁-C₆ alquilo, C₂-
25 C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo, y C₄-C₇

cicloalquilalquilo es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R^{15} ; o R^3 , R^5 , y R^6 son cada uno independientemente un carbociclo o heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros, sustituido opcionalmente de 1 a 4 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R^{14} ;

R^4 es H, halógeno, $-OR^{12}$, $-S(O)_nR^{13}$, $-CN$, $-C(O)R^{13}$, $-NR^{10}R^{11}$, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo, o C_4-C_7 cicloalquilalquilo, en donde cada uno de los C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo, y C_4-C_7 cicloalquilalquilo es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R^{15} ;

R^4 es un anillo bicíclico puenteado que contiene 6-12 átomos de carbono y que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el anillo bicíclico puenteado es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en C_1-C_3 alquilo, $-C(O)R^{13}$ y $-S(O)_nR^{13}$; o

R^4 es fenilo, piridilo, 2-oxo-piridin-1(2H)-ilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, piranilo, furanilo, pirrolilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, indanilo, indenilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo,

312

indolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo,
indazolilo, bencimidazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo,
benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo,
benzo[1,3]dioxolilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo,
5 quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, 2,3-
dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, benzo[1,2,3]triazinilo,
benzo[1,2,4]triazinilo, 4H-cromenilo, indolizinilo,
quinolizinilo, 6aH-tieno[2,3-d]imidazolilo, 1H-pirrolo[2,3-
b]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, pirazolo[1,5-
10 a]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo,
[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinilo, tieno[2,3-b]furanilo,
tieno[2,3-b]piridinilo, tieno[3,2-b]piridinilo, furo[2,3-
b]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo, tieno[3,2-b]pirimidinilo,
furo[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-b]pirazinilo, imidazo[1,2-
15 a]pirazinilo, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazinilo, 6,7-
dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazinilo, 2-oxo-2,3-
dihidrobenzo[d]oxazolilo, 3,3-dimetil-2-oxoindolinilo, 2-oxo-
2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo,
benzo[c][1,2,5]oxadiazolilo, benzo[c][1,2,5]tiadiazolilo, 3,4-
20 dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-
[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-
a]pirazinilo, 3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-ilo,
2-oxooxazolidin-3-ilo, u otros carbociclos o heterociclos
monocíclicos de 5 ó 6 miembros o carbociclos o heterociclos
25 bicíclicos [5,5]-, [6,5]-, [6,6]- o [6,7]-fusionados que

712

contienen 1-5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, sustituido opcionalmente de 1 a 4 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R^{14} ;

5 siempre que para los compuestos de la fórmula IA, X sea fenilo sustituido y R^4 sea arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico sustituido;

 siempre que para los compuestos de la fórmula IB, X sea arilo o heteroarilo bicíclico sustituido y R^4 sea arilo o
10 heteroarilo monocíclico o bicíclico sustituido;

 siempre que para los compuestos de la fórmula IC, X sea fenilo sustituido y R^4 sea H, $-OR^{12}$, $-S(O)_nR^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-CN$, halógeno o C_1-C_6 alquilo, en donde cada uno de los C_1-C_6 alquilo es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con
15 sustituyentes como los definidos abajo en R^{15} ;

 y siempre que para los compuestos de la fórmula ID, X sea arilo o heteroarilo monocíclico sustituido y R^4 sea arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico sustituido; y

 siempre que para los compuestos de la fórmula IE, X
20 sea heteroarilo monocíclico sustituido y R^4 sea arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico sustituido;

R^7 se selecciona del grupo que consiste en H, $-S(O)_nR^{13}$, $-C(O)R^{13}$, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 -alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo y C_4-C_7 cicloalquilalquilo, en
25 donde cada uno del C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 -

alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo y C₄-C₇ cicloalquilalquilo es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R¹⁵;

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, -OR¹², -S(O)_nR¹³, -CN, -C(O)R¹³, -NR¹⁰R¹¹, C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆-alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo y C₄-C₇ cicloalquilalquilo, en donde cada uno del C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆-alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo y C₄-C₇ cicloalquilalquilo es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R¹⁵; o

R⁷ y R⁸ son gem-dimetilo, con la condición de que sólo uno de R⁷ y R⁸ sea gem-dimetilo;

R⁹ es halógeno, -OR¹², -SR¹⁰, C₁-C₆ alquilo, -CN o -NR¹⁰R¹¹, en donde cada uno de C₁-C₆ alquilo es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R¹⁵;

R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, C(O)R¹³, C₁-C₆ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo y C₄-C₇ cicloalquilalquilo, en donde cada uno de C₁-C₆ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo y C₄-C₇ cicloalquilalquilo es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R¹⁵;

R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en fenilo, bencilo y otros heterociclos monocíclicos aromáticos de 5 ó 6 miembros, en donde cada uno

del fenilo, bencilo y heterociclo monocíclico aromático de 5 ó 6 miembros es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R^{14} ;

R^{10} y R^{11} se toman juntos con el nitrógeno al cual
 5 están unidos para formar un heterociclo monocíclico o
 bicíclico saturado o parcialmente saturado seleccionado del
 grupo que consiste en piperidina, pirrolidina, morfolina,
 tiomorfolina, [1,2]oxazinano, isoxazolidina, 2-oxopiperidina,
 2-oxopirrolidina, 3-oxomorfolina, 3-oxotiomorfolina, 5,6,7,8-
 10 tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina, 5,6,7,8-tetrahidro-
 [1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina, y otros heterociclos
 monocíclicos o bicíclicos fusionados que contienen 1-4
 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, y
 es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con un sustituyente
 15 seleccionado independientemente cada que se presenta del grupo
 que consiste en halógeno, ciano, $-OR^{12}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-S(O)_nR^{13}$, $-$
 $C(O)R^{13}$ y C_1-C_4 alquilo, en donde cada uno de C_1-C_4 alquilo es
 sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como
 los definidos abajo en R^{15} ;

20 R^{10} y R^{11} se toman juntos con el nitrógeno al cual
 están unidos para formar un heterociclo seleccionado del grupo
 que consiste en piperazina, 2-oxopiperazinilo, 2-oxo-1,4-
 diazepanilo, 5-oxo-1,4-diazepanilo, 1,4-diazepano, y otros
 heterociclos que contienen un átomo de nitrógeno adicional en
 25 el anillo, en donde el heterociclo es sustituido opcionalmente

t/2

- en un carbono de anillo de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente cada que se presenta del grupo que consiste en halógeno, ciano, $-OR^{12}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-S(O)_nR^{13}$, $-C(O)R^{13}$ y C_1-C_4 alquilo, o en el átomo de nitrógeno adicional
- 5 de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente cada que se presenta del grupo que consiste en $S(O)_nR^{13}$, $-C(O)R^{13}$ y C_1-C_4 alquilo, en donde cada uno de C_1-C_4 alquilo es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R^{15} ;
- 10 R^{10} y R^{11} se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en piperazina, 2-oxopiperazínilo, 2-oxo-1,4-diazepanilo, 5-oxo-1,4-diazepanilo, 1,4-diazepano, y otros heterociclos que contienen un átomo de nitrógeno adicional en
- 15 el anillo, en donde el heterociclo es sustituido opcionalmente en el átomo de nitrógeno adicional con un sustituyente seleccionado independientemente cada que se presenta del grupo que consiste en fenilo, bencilo y heterociclos aromáticos de 5 ó 6 miembros que contienen 1-3 heteroátomos seleccionados del
- 20 grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde cada uno del fenilo, bencilo y heterociclo de 5 y 6 miembros es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R^{14} ; o
- cuando R^4 es $-NR^{10}R^{11}$ o $-C(O)NR^{10}R^{11}$, ya sea R^{10} o R^{11}
- 25 es un anillo bicíclico puenteado que contiene 6-12 átomos de

carbono y que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el anillo bicíclico puenteado es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en C₁-C₃ alquilo, -C(O)R¹³ y -S(O)_nR¹³, o ya sea R¹⁰ o R¹¹ es un C₁-C₃ alquilo sustituido con un anillo bicíclico puenteado que contiene 6-12 átomos de carbono y que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el anillo bicíclico puenteado es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en C₁-C₃ alquilo, -C(O)R¹³ y -S(O)_nR¹³;

R¹² se selecciona del grupo que consiste en H, C₁-C₄ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₄-C₇ cicloalquilalquilo y -C(O)R¹³, en donde cada uno de C₁-C₆ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo y C₄-C₇ cicloalquilalquilo es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R¹⁵;

R¹³ se selecciona del grupo que consiste en H, -NR¹⁰R¹¹, C₁-C₄ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo y C₄-C₇ cicloalquilalquilo, en donde cada uno de C₁-C₆ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo y C₄-C₇ cicloalquilalquilo es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R¹⁵; o

R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en fenilo, bencilo, piridazinilo, pirimidinilo,

5/2

pirazinilo, heterociclos monocíclicos aromáticos de 5 ó 6 miembros, y carbociclos o heterociclos bicíclicos [5,5]-, [6,5]-, [6,6]-, o [6,7]-fusionados que contienen 1-5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, 5 nitrógeno y azufre, sustituido opcionalmente de 1 a 4 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R^{14} ; o

R^{12} y R^{13} se toman juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en piperidina, pirrolidina, piperazina, 1,4- 10 diazepano, morfolina, tiomorfolina y otros heterociclos que contienen 1-4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde el heterociclo es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con un sustituyente seleccionado independientemente cada que se presenta del grupo que consiste 15 en halógeno, ciano, $-OR^{10}$, $-S(O)_nR^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$ y C_1-C_4 alquilo, en donde cada uno de C_1-C_4 alquilo es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R^{15} ;

n es 0, 1 ó 2;

20 R^{14} se selecciona independientemente cada que se presenta de un sustituyente en el grupo que consiste en halógeno, $-NO_2$, $-OR^{12}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}C(O)R^{13}$, $-NR^{12}C(O)NR^{12}R^{13}$, $-S(O)_nR^{13}$, $-CN$, $-C(O)R^{13}$, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo y C_4-C_7 cicloalquilalquilo, en 25 donde cada uno de C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6

alquínilo, C₃-C₆ cicloalquilo y C₄-C₇ cicloalquilalquilo es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R¹⁵; y

R¹⁵ se selecciona independientemente cada que se
 5 presenta de un sustituyente en el grupo que consiste en -CN, halógeno, -C(O)R¹³, C₁-C₃ alquilo, -OR¹², -NR¹⁰R¹¹, -S(O)_nR¹³, arilo y heteroarilo, en donde cada uno de los grupos arilo o heteroarilo es sustituido opcionalmente de 1 a 4 veces con sustituyentes como los definidos arriba en R¹⁴;

10 o un óxido de, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque X es fenilo sustituido y R⁴ es arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico sustituido.

15 3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque X es arilo o heteroarilo bicíclico sustituido y R⁴ es arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico sustituido.

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación
 20 1, caracterizado porque X es fenilo sustituido y R⁴ es H, -OR¹², -S(O)_nR¹⁴, -C(O)R¹³, -NR¹⁰R¹¹, -CN, halógeno y C₁-C₆ alquilo, en donde cada uno de los C₁-C₆ alquilo es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como los definidos en R¹⁵.

25 5. El compuesto de conformidad con la reivindicación

1, caracterizado porque X es arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico sustituido monocíclico o bicíclico y R^4 es H, $-OR^{12}$, $-S(O)_nR^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-CN$, $-S(O)_nR^{13}$, halógeno y C_1-C_6 alquilo, en donde cada uno de los C_1-C_6 alquilo es sustituido
5 opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como los definidos en R^{15} .

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque X es heteroarilo monocíclico sustituido y R^4 es arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico
10 sustituido.

7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque:

X es fenilo, sustituido opcionalmente de 1 a 4 veces con sustituyentes como los definidos en R^{14} ;

15 R^1 es H, metilo, etilo, o isopropilo;

R^2 es H, metilo, o gem-dimetilo;

R^3 es H, metilo, hidroxilo, metoxi, fluoro, cloro, ciano, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi;

20 R^5 es H, metilo, hidroxilo, metoxi, fluoro, cloro, ciano, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo o metoxi;

R^6 es H, fluoro, cloro, metilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo o metoxi;

25 R^7 es H, gem-dimetilo, o C_1-C_4 alquilo, en donde cada uno de los C_1-C_4 alquilo es sustituido opcionalmente de 1 a 3

veces con sustituyentes como los definidos en R¹⁵;

R⁸ es H, hidroxilo, fluoro, cloro, metilo, C₁-C₃ sustituido opcionalmente con hidroxilo o amino, o sustituido opcionalmente con alquilo de C₁-C₃; y

5 R⁹ es fluoro, cloro, metilo, hidroxilo o ciano.

8. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R⁴ es H, halógeno, -OR¹², -S(O)_nR¹³, -CN, -C(O)R¹³, -NR¹⁰R¹¹, C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo o C₄-C₇ cicloalquilalquilo, en
10 donde cada uno de los C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo y C₄-C₇ cicloalquilalquilo es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como los definidos en R¹⁵.

9. El compuesto de conformidad con la reivindicación
15 7, caracterizado porque R⁴ es fenilo, piridilo, 2-oxo-piridin-1(2H)-ilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, piranilo, furanilo, pirrolilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, indanilo,
20 indenilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, benzo[1,3]dioxolilo,
25 naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo,

cinnolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, 2,3-dihidro-
 benzo[1,4]dioxinilo, benzo[1,2,3]triazinilo,
 benzo[1,2,4]triazinilo, 4H-cromenilo, indolizinilo,
 quinolizinilo, 6aH-tieno[2,3-d]imidazolilo, 1H-pirrolo[2,3-
 5 b]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, pirazolo[1,5-
 a]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo,
 [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinilo, tieno[2,3-b]furanilo,
 tieno[2,3-b]piridinilo, tieno[3,2-b]piridinilo, furo[2,3-
 b]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo, tieno[3,2-b]pirimidinilo,
 10 furo[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-b]pirazinilo, imidazo[1,2-
 a]pirazinilo, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazinilo, 6,7-
 dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazinilo, 2-oxo-2,3-
 dihidrobenzo[d]oxazolilo, 3,3-dimetil-2-oxoindolinilo, 2-oxo-
 2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo,
 15 benzo[c][1,2,5]oxadiazolilo, benzo[c][1,2,5]tiadiazolilo, 3,4-
 dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-
 [1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-
 a]pirazinilo, 3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-ilo,
 oxooxazolidin-3-ilo, sustituido opcionalmente de 1 a 4 veces
 20 con sustituyentes como los definidos en R¹⁴.

10. El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque

X representa un heterociclo monocíclico de 5 ó 6
 miembros seleccionado del grupo que consiste en piridilo, 2-
 25 oxo-piridin-1(2H)-ilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo,

triazinilo, piranilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, y tetrazolilo, sustituido opcionalmente de 1 a 4 veces con
5 sustituyentes como los definidos en R¹⁴;

R¹ es H, metilo, etilo o isopropilo;

R² es H, metilo o gem-dimetilo;

R³ es H, metilo, hidroxilo, metoxi, fluoro, cloro, ciano, trifluorometilo, o trifluorometoxi;

10 R⁵ es H, fluoro, cloro, metilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo o metoxi;

R⁶ es H, fluoro, cloro, metilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo o metoxi;

R⁷ es H, gem-dimetilo o C₁-C₄ alquilo, en donde cada
15 uno de los C₁-C₄ alquilo es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R¹⁵;

R⁸ es H, hidroxilo, fluoro, cloro, metilo, C₁-C₃ alquilo sustituido opcionalmente con hidroxilo o amino, o amino sustituido opcionalmente con C₁-C₃ alquilo; y

20 R⁹ es H, fluoro, cloro, metilo, hidroxilo o ciano.

11. El compuesto de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque R⁴ es H, halógeno, -OR¹², -S(O)_nR¹³, -CN, -C(O)R¹³, -NR¹⁰R¹¹, C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, C₃-C₆ cicloalquilo o C₄-C₇
25 cicloalquilalquilo, en donde cada uno de los C₁-C₆ alquilo, C₂-

522

C₆ alqueno, C₂-C₆ alquino, C₃-C₆ cicloalquilo y C₄-C₇ cicloalquilalquilo es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como los definidos en R¹⁵.

12. El compuesto de conformidad con la
5 reivindicación 10, caracterizado porque R⁴ es fenilo, piridilo, 2-oxo-piridin-1(2H)-ilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, piranilo, furanilo, pirrolilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo,
10 tiadiazolilo, tetrazolilo, indanilo, indenilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo,
15 benzo[1,3]dioxolilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, benzo[1,2,3]triazinilo, benzo[1,2,4]triazinilo, 4H-cromenilo, indolizininilo, quinolizininilo, 6aH-tieno[2,3-d]imidazolilo, 1H-pirrolo[2,3-
20 b]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinilo, tieno[2,3-b]furanilo, tieno[2,3-b]piridinilo, tieno[3,2-b]piridinilo, furo[2,3-b]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo, tieno[3,2-b]pirimidinilo,
25 furo[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-b]pirazinilo, imidazo[1,2-

a]pirazinilo, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazinilo, 6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazinilo, 2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazolilo, 3,3-dimetil-2-oxoindolinilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridinilo,
5 benzo[c][1,2,5]oxadiazolilo, benzo[c][1,2,5]tiadiazolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinilo, 3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-ilo, oxooxazolidin-3-ilo, sustituido opcionalmente de 1 a 4 veces
10 con sustituyentes como los definidos en R¹⁴.

13. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque:

X es un carbociclo o heterociclo bicíclico [5,5]-, [6,5]-, [6,6]- o [6,7]-fusionado seleccionado del grupo que
15 consiste en indenilo, indanilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzofuranilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzoaxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, naftilo,
20 tetrahidronaftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, benzo[1,2,3]triazinilo, benzo[1,2,4]triazinilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, 4H-cromenilo, dihidrobenzocicloheptenilo, tetrahidrobenzocicloheptenilo, indolizínilo, quinolizínilo,
25 6aH-tieno[2,3-d]imidazolilo, 1H-pirrol[2,3-b]piridinilo,

222

imidazo[1,2-a]piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo,
[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo, tieno[2,3-b]furanilo,
tieno[2,3-b]piridinilo, tieno[3,2-b]piridinilo, furo[2,3-
b]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo, tieno[3,2-b]pirimidinilo,
5 furo[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-b]pirazinilo,
benzo[c][1,2,5]oxadiazolilo, benzo[c][1,2,5]tiadiazolilo, 3,4-
dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazinilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo,
6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazinilo, 2-oxo-2,3-
dihidrobenczo[c]oxazolilo, 3,3-dimetil-2-oxoindolinilo, 2-oxo-
10 2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo,
benzo[c][1,2,5]oxadiazolilo, benzo[c][1,2,5]tiadiazolilo,
[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinilo, y 3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-
a]piridin-2(3H)-ilo, sustituido opcionalmente de 1 a 4 veces
con sustituyentes como los definidos en R¹⁴;

- 15 R¹ es H, metilo, etilo o isopropilo;
R² es H, metilo o gem-dimetilo;
R³ es H, metilo, hidroxilo, metoxi, fluoro, cloro,
ciano, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi;
R⁵ es H, fluoro, cloro, metilo, trifluorometilo,
20 difluorometoxi, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo o metoxi;
R⁶ es H, fluoro, cloro, metilo, trifluorometilo,
difluorometoxi, trifluorometoxi, ciano, hidroxilo o metoxi;
R⁷ es H, gem-dimetilo o C₁-C₄ alquilo, en donde cada
uno de los C₁-C₄ alquilo es sustituido opcionalmente de 1 a 3
25 veces con sustituyentes como los definidos abajo en R¹⁵;

822

R^8 es H, hidroxilo, fluoro, cloro, metilo C_1-C_3 alquilo sustituido opcionalmente con hidroxilo o amino, o amino sustituido opcionalmente con C_1-C_3 alquilo;

R^9 es H, fluoro, cloro, metilo, hidroxilo o ciano;

5 14. El compuesto de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque R^4 es H, halógeno, -OR¹², -S(O)_nR¹³, -CN, -C(O)R¹³, -NR¹⁰R¹¹, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo o C_4-C_7 cicloalquilalquilo, en donde cada uno de los C_1-C_6 alquilo, C_2-
10 C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo y C_4-C_7 cicloalquilalquilo es sustituido opcionalmente de 1 a 3 veces con sustituyentes como los definidos en R¹⁵.

15 15. El compuesto de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque R^4 es fenilo, piridilo, 2-oxo-piridin-1(2H)-ilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, piranilo, furanilo, pirrolilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, indanilo, indenilo, indolilo,
20 isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo,
25 quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, 2,3-

622

dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, benzo[1,2,3]triazinilo,
benzo[1,2,4]triazinilo, 4H-cromenilo, indolizinilo,
quinolizinilo, 6aH-tieno[2,3-d]imidazolilo, 1H-pirrolo[2,3-
b]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, pirazolo[1,5-
5 a]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo,
[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinilo, tieno[2,3-b]furanilo,
tieno[2,3-b]piridinilo, tieno[3,2-b]piridinilo, furo[2,3-
b]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo, tieno[3,2-b]pirimidinilo,
furo[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-b]pirazinilo, imidazo[1,2-
10 a]pirazinilo, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazinilo, 6,7-
dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazinilo, 2-oxo-2,3-
dihidrobencodioxazolilo, 3,3-dimetil-2-oxoindolinilo, 2-oxo-
2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo,
benzo[c][1,2,5]oxadiazolilo, benzo[c][1,2,5]tiadiazolilo, 3,4-
15 dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-
[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-
a]pirazinilo, 3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-ilo y
oxooxazolidin-3-ilo, sustituido opcionalmente de 1 a 4 veces
con sustituyentes como los definidos en R¹⁴.

20 16. El compuesto de conformidad con la
reivindicación 1, caracterizado porque:

X es tiofenilo, tiazolilo, piridinilo, fenilo,
naftilo, benzo[b]tiofenilo, benzofuranilo,
benzo[d][1,3]dioxolilo, 2,3-dihidrobencob[1,4]dioxinilo,
25 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazinilo o 4-metil-3,4-dihidro-

2H-benzo[b][1,4]oxazinilo, sustituido opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, metoxi, ciano, trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, C₁-C₃ alquilo sustituido, 5 metansulfonilo, carbamoilo, carbamoilo sustituido con C₁-C₃ alquilo y acetamido;

R¹ es H, metilo, etilo, isopropilo;

R² es H o gem-dimetilo;

R³ es H, cloro, o fluoro;

10 R⁴ es H, metoxi, hidroxilo, metilo, fluoro, bromo, ciano, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, acetilo, aminometilo, 1-aminociclopropilo, morflinometilo, 2-hidroxipropan-2-ilo, morfolino-4-carbonilo, 2-morfolinoetoxi, 2-(dimetilamino)etil(metil)amino, 2-
15 hidroxietilamino, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-4-ol, morfolino, piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-(etilsulfonil)piperazin-1-ilo, 4-(2-(isopropilamino)-2-oxoetil)piperazin-1-ilo, 4-(piridin-2-il)piperazin-1-ilo, 4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-ilo, 2-
20 oxopirrolidin-1-ilo, 2-oxopiperidin-1-ilo, 6-metilpiridazin-3-ilo, 6-aminopiridazin-3-ilo, piridazin-3-ilo, pirazin-2-ilo, 3-aminopirazin-2-ilo, 5-aminopirazin-2-ilo, 6-aminopirazin-2-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 2-cianofenilo, 3-
25 cianofenilo, 4-cianofenilo, (metansulfonil)fenilo,

52

carbamoilfenilo, piridinilo, aminopiridinilo, piridazin-3-ilo,
6-metilpiridazin-3-ilo, 6-(trifluorometil)piridazin-3-ilo, 6-
(difluorometil)piridazin-3-ilo, 6-
((difluorometoxi)metil)piridazin-3-ilo, 6-aminopiridazin-3-
5 ilo, 6-(metilamino)piridazin-3-ilo, 6-(dimetilamino)piridazin-
3-ilo, 6-morfolinopiridazin-3-ilo, 6-(4-hidroxipiperidin-1-
il)piridazin-3-ilo, 6-(4-metilpiperazin-1-il)piridazin-3-ilo,
(6-(hidroximetil)piridazin-3-ilo, 6-(metoxicarbonil)piridazin-
3-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo,
10 pirazin-2-ilo, 3-aminopirazin-2-ilo, 5-aminopirazin-2-ilo, 6-
aminopirazin-2-ilo, 2-oxopiridin-1(2H)-ilo, 2-oxopirrolidin-1-
ilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilo, 6-oxopiridazin-1(6H)-
ilo, imidazo[1,2-a]piridin-6-ilo, imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilo,
3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2(3H)-ilo, 5,6-
15 dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-ilo, 3-(trifluorometil)-
5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-ilo,
[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilo, [1,2,4]triazolo[4,3-
a]piridin-6-ilo, 3,3-dimetil-2-oxoindolin-5-ilo, 5,6-
dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-ilo, 3-metil-
20 [1,2,4]triazolo[4,3-b]-piridazinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-b]-
piridazinilo u oxooxazolidin-3-ilo;

R⁵ es H, cloro, o fluoro;

R⁶ es H, cloro, o fluoro;

R⁷ es H;

25 R⁸ es H, fluoro, metilo, o hidroxilo; y

252

R⁹ es H o hidroxilo.

17. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el átomo de carbono designado * está en la configuración R.

5 18. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el átomo de carbono designado * está en la configuración S.

19. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es un estereoisómero
10 (+).

20. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es un estereoisómero (-).

21. Una composición farmacéutica caracterizada
15 porque comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

22. Un método para tratar un trastorno que es creado por o depende de disponibilidad reducida de norepinefrina,
20 dopamina o serotonina, caracterizado porque comprende:

administrar a un paciente en necesidad de este tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 23. El método de conformidad con la reivindicación

552

22, caracterizado porque comprende además:

administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un antagonista del receptor de serotonina 1A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 24. El método de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado porque el antagonista del receptor de serotonina 1A es WAY 100135 o espiperona.

25. El método de conformidad con la reivindicación 22, caracterizado porque comprende además:

10 administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un antagonista selectivo del receptor de neurocinina-1 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

26. El método de conformidad con la reivindicación 22, caracterizado porque comprende además:

15 administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un precursor de norepinefrina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 27. El método de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado porque el precursor de norepinefrina es L-tirosina o L-fenilalanina.

28. El método de conformidad con la reivindicación 22, caracterizado porque el trastorno se selecciona del grupo que consiste en: dolor de espalda inferior, trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD), deterioro de
25 cognición, trastornos de ansiedad, trastorno de ansiedad

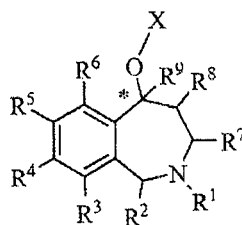
232

generalizada (GAD), trastorno de pánico, trastorno bipolar o
depresión maniaca o trastorno maniaco-depresivo, trastorno
obsesivo compulsivo (OCD), trastorno de estrés post-traumático
(PTSD), trastorno de estrés agudo, fobia social, fobias
5 simples, trastorno disfórico pre-menstrual (PMDD), trastorno de
ansiedad social (SAD), trastorno depresivo mayor (MDD),
depresión posnatal, distimia, depresión asociada con
enfermedad de Alzheimer, mal de Parkinson o sicosis, parálisis
supranuclear, trastornos de alimentación, obesidad, anorexia
10 nerviosa, bulimia nerviosa, trastorno de alimentación hasta
hartarse, analgesia, trastornos de abuso de sustancias,
dependencias de químicos, adicción a la nicotina, adicción a
la cocaína, adicción al alcohol y adicción a anfetaminas,
síndrome de Lesch-Nyhan, enfermedades neurodegenerativas, mal
15 de Parkinson, síndrome de fase lútea tardía o narcolepsia,
síntomas psiquiátricos, ira, sensibilidad a rechazo,
trastornos de movimiento, síndrome extrapiramidal, trastornos
de tics, síndrome de piernas inquietas (RLS), discinesia
tardía, parálisis supranuclear, trastorno de alimentación
20 relacionado con sueño (SRED), síndrome de alimentación
nocturna (NES), incontinencia urinaria por estrés (SUI),
migraña, dolor neuropático, neuropatía diabética, síndrome de
fibromialgia (FS), síndrome de fatiga crónica (CFS),
disfunción sexual, eyaculación prematura, impotencia masculina
25 y trastornos termorreguladores.

552

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Se describen en la presente invención compuestos derivados de tetrahidrobenzazepina ariloxi- y heteroariloxi-sustituidos representados por las fórmulas (I) (A-E) que
 5 tienen la siguiente estructura:



I(A-E)

10

en donde el átomo de carbono designado * está en la configuración R o S y los sustituyentes X y R¹-R⁹ son como se define en la presente.

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by **Thomas G. Clingan**

3. acting in the capacity of **County Clerk**

4. bears the seal/stamp of the county of **Albany**

Certified

5. At Albany, New York

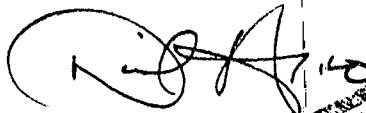
6. the 23rd day of February 2007

7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York

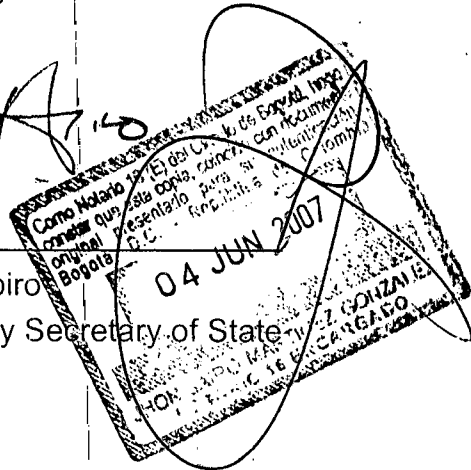
8. No. A-132526A

9. Seal/Stamp

10. Signature



Daniel E Shapiro
Special Deputy Secretary of State



Briganti & Castro
BOGOTÁ, COLOMBIA

PODER

Yo (nosotros) **AMR TECHNOLOGY, INC.**

domiciliado(s) en 5429 Main Street, P.O. Box 2587, Manchester Center, VT 05255-2587, Estados Unidos de América

Nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **CARLOS H. PALACIO EASTMAN** y/o **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas: administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñanzas, lemas comerciales, nombres comerciales, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio y/o dirección; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **CARLOS H. PALACIO EASTMAN** y/o **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, domiciliado(s) en la 7 No. 71-21, Torre B, Piso 4, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de de 200_

Firma

Nombre
Cargo

POWER OF ATTORNEY

I (We) **AMR TECHNOLOGY, INC.**

domiciled in 5429 Main Street, P.O. Box 2587, Manchester Center, VT 05255-2587, United States of America

Hereby appoints **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **CARLOS H. PALACIO EASTMAN** and/or **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names, slogans and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainment of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name, domicile and address related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; criminal proceedings, actions for payment of damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm, desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **CARLOS H. PALACIO EASTMAN** and/or **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, domiciled in Carrera 7 No. 71-21, Torre B, Piso 4, my (our) attorney(s) in fact with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

(Granted and signed in

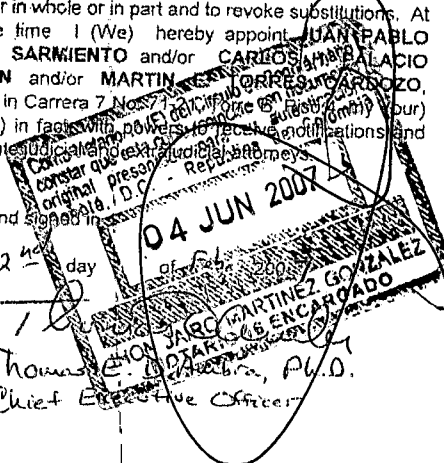
this 22nd day of Feb.

Signature

Name

Title

THOMAS E. GONZALEZ
Chief Executive Officer



STATE OF NEW YORK,
COUNTY OF ALBANY, CLERK'S OFFICE. } ss.:

I, THOMAS G. CLINGAN, Clerk of the said County, and also Clerk of the Supreme and County Courts, being Courts of Record held therein, and having by law a seal, do hereby

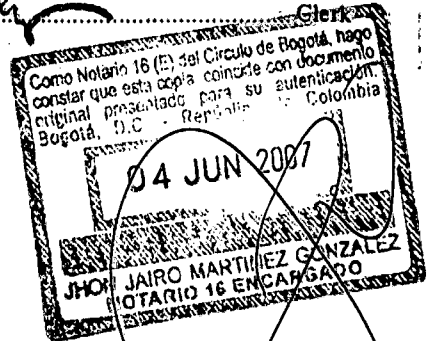
certify that VIRGINIA M. RICHIONE whose name is subscribed to the certificate of proof or acknowledgment of the annexed instrument and thereon written, or whose name is subscribed to the annexed jurat, was at the time of taking such proof or acknowledgment, or of administering such oath or affirmation a NOTARY in and for said ALBANY Co. residing therein, duly commissioned and sworn, and authorized by the laws of said State to take the acknowledgment and proofs of deed or conveyances for land, tenements, or hereditaments and to administer oaths or affirmations in said county. And further, that I am well acquainted with the handwriting of said officer and verily believe that the signature to said jurat or certificate of proof or acknowledgment is genuine. That impression of seal of such officer is not required by law to be filed in my office.

IN TESTIMONY WHEREOF I have hereunto set my hand and affixed the seal of said courts and county, the 23rd day of FEBRUARY 2007

the

Thomas G. Clingan

Clerk



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy de
personalmente compareció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que: él (ella) es

de AMR TECHNOLOGY, INC.

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y representación de la expresada compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del objeto social de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.

Notario Público (sello)

CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL

Hoy de de , compareció(eron) ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 22nd day of February of 2007 personally appeared before me

Thomas E. D'Ambrosio, Ph.D.
to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the

Chief Executive Officer

of AMR TECHNOLOGY, INC.

Which is legally constituted for a term not yet expired, that deponent is authorized by said Company to confer this Power of Attorney: that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of New York
under date of February 22, 2007

and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative.

Public Notary (Seal)

NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON

On this 22nd day of Feb. of 2007 personally appeared before me

Thomas E. D'Ambrosio, Ph.D.
who is(are) known to me and who has(he) attested that the foregoing document is his(her) own and that he (they) grant(s) the document for the purposes and purposes therein expressed.

Urgencia
Notary Public (Seal)

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.

VIRGINIA M. RIGGIONE
Notary Public, State of New York
No. 01R16138565
Qualified in Albany County
Commission expires: 12-19-2009

242

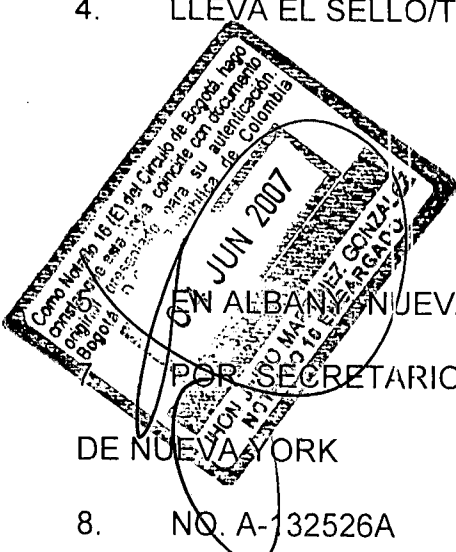
TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL del documento de Poder otorgado por **AMR Technology, Inc.**, con domicilio en 5429 Main Street, P.O. Box 2587, Manchester Center, VT 05255-2587, Estados Unidos de América.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Julio de 1961)

1. PAÍS: **ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**
ESTE DOCUMENTO PÚBLICO
2. HA SIDO FIRMADO POR **THOMAS G. CLINGAN**
3. ACTUANDO EN CAPACIDAD DE **FUNCIONARIO DEL CONDADO**
4. LLEVA EL SELLO/TIMBRE DE CONDADO DE **ALBANY**

CERTIFICADO

- 
5. EN **ALBANY, NUEVA YORK**
 6. EL 23 DE FEBRERO DE 2007
 7. POR **SECRETARIO DE ESTADO ENCARGADO ESPECIAL, ESTADO DE NUEVA YORK**
 8. NO. A-132526A
 9. SELLO/TIMBRE
 10. FIRMA

(FIRMA)

Daniel E. Shapiro
Secretario de Estado Encargado Especial

ESTADO DE NUEVA YORK)
Condado de Albany, Oficina del Funcionario)

Yo, THOMAS G. CLINGAN, Funcionario de dicho Condado, y también Funcionario de las Cortes Suprema y del Condado, siendo Cortes de Certificación con un sello por ley, por la presente certifico que Virginia M. Riggione cuyo nombre está suscrito en el certificado de prueba o reconocimiento del instrumento anexo y en adelante escrito, o cuyo nombre está suscrito en la declaración juramentada anexa, quien en tal momento de tomar tal prueba o reconocimiento, o de administrar tal juramento o afirmación era un Notario en y para dicho Condado de Albany, residente en el mismo, debidamente comisionada y jurada, y autorizada por las leyes de dicho Estado para recibir el reconocimiento y las pruebas de escritura o transferencias de tierras, propiedades o herencias y para administrar juramentos o afirmaciones en dicho condado. Y además, que tengo buen conocimiento de la caligrafía de dicho funcionario y creo que la firma en tal declaración juramentada o certificado de prueba o reconocimiento es genuina. La ley no requiere que tal impresión del sello de tal funcionario se presente en mi oficina.

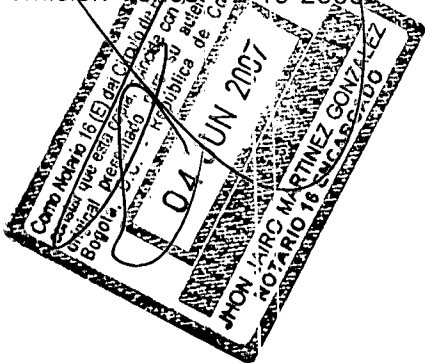
EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he puesto mi firma y fijado el sello de tales cortes y condado, el 23 de Febrero 2007.

(firma)

Thomas E. D'Ambra
Funcionario

Hay un sello que dice:

VIRGINIA M. RIGGIONE
Notario Público, Estado de Nueva York
No. 01R16338565
Calificada en el Condado de Albany
Comisión Vence 02-19-2009





No. 09-141201-00000-0000

Fecha: 2009-12-10 12:59:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 241



No. 09-141201-00000-0000

Fecha: 2009-12-10 12:59:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 333 TEMPORAL Eve: Folios: 241
Act. 411 PRESENTACION

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	LISTA DE CHEQUEO ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES
--	--

PATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patenté.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐MODELO DE UTILIDAD PCT ☒

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



Bogotá,
2020

Doctor(a)
CADENA SARMIENTO JUAN PABLO

REFERENCIA	Radicación No.	9 141201
	Solicitud internacional	PCT/US2008/063043
	Fecha inicio fase nacional	10/12/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	409

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado por la sociedad BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...



BICENTENARIO

Radicación No.: 9 141201



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

JÉSUS FERNEL GARCIA GARCIA

Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 15 ENE. 2010
adpall

Al contestar favor indique el número
de radicación consignado en el rótulo

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5880070
Call Center 6513240. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia