

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 526 671**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/5517 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.06.2011 E 11725769 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.11.2014 EP 2585465**

54 Título: **Compuestos de benzotriazoldiazepina inhibidores de bromodominios**

30 Prioridad:

21.04.2011 GB 201106801

22.06.2010 GB 201010514

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.01.2015

73 Titular/es:

GLAXOSMITHKLINE LLC (100.0%)
Corporation Service Company, 2711 Centreville
Road, Suite 400
Wilmington, Delaware 19808, US

72 Inventor/es:

BAILEY, JAMES MATTHEW

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 526 671 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de benzotriazoldiazepina inhibidores de bromodominios

Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de benzodiazepina, composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y a su uso en terapia.

Antecedentes de la invención

Los genomas de organismos eucariotas están muy organizados dentro del núcleo de la célula. Las cadenas largas de ADN dúplex se envuelven alrededor de un octómero de proteínas histonas (que comprende más generalmente dos copias de las histonas H2A, H2B H3 y H4) para formar un nucleosoma. Esta unidad básica se comprime aún más por medio de la agregación y el plegamiento de nucleosomas para formar una estructura de la cromatina muy condensada. Son posibles una variedad de estados diferentes de condensación, y la tensión de esta estructura varía durante el ciclo celular, siendo más compacta durante el proceso de división celular. La estructura de la cromatina desempeña una función crítica en la regulación de la transcripción génica, que no se puede producir de forma eficaz a partir de cromatina muy condensada. La estructura de la cromatina se controla por medio de una serie de modificaciones post traduccionales a las proteínas histonas, especialmente las histonas H3 y H4, y de forma más común dentro de las colas de las histonas, que se extienden más allá de la estructura central del nucleosoma. Estas modificaciones incluyen acetilación, metilación, fosforilación, ubiquitinilación, SUMOilación. Estas marcas epigenéticas se escriben y borran a través de enzimas específicas, que colocan las etiquetas sobre residuos específicos dentro la cola de la histona, formando de esta manera un código epigenético, que luego es interpretado por la célula para permitir la regulación génica específica de la estructura de la cromatina y de esta forma la transcripción.

La acetilación de la histona está asociada más generalmente con la activación de la transcripción génica, ya que la modificación debilita la interacción del ADN y el octómero de la histona cambiando la electrostática. Además de este cambio físico, las proteínas específicas se unen a residuos de lisina acetilados dentro de las histonas para leer el código epigenético. Los bromodominios son dominios pequeños distintos (~110 aminoácidos) dentro de las proteínas que se unen a residuos de lisina acetilados de forma común, pero no exclusiva, en el contexto de las histonas. Existe una familia de alrededor de 50 proteínas que contiene bromodominios, y tienen una variedad de funciones dentro de la célula.

La familia BET de proteínas que contienen bromodominios comprende 4 proteínas (BRD2, BRD3, BRD4 y BRD-t) que contienen bromodominios en tándem capaces de unirse a dos residuos de lisina acetilados en estrecha proximidad, aumentando la especificidad de la interacción. Se ha reseñado que BRD2 y BRD3 se asocian con las histonas a lo largo de los genes transcritos activamente y pueden estar implicadas en la facilitación de la elongación transcripcional (Leroy et al., Mol. Cell. 2008 30 (1): 51 - 60), mientras que BRD4 parece estar implicada en el reclutamiento del complejo pTEF-β en genes inducibles, lo que resulta en la fosforilación de la ARN polimerasa y el aumento del rendimiento de la transcripción (Hargreaves et al., Cell, 2009 138 (1): 129 - 145). También se ha reseñado que BRD4 o BRD3 se pueden fusionar con NUT (proteína nuclear del testículo) formando nuevos oncogenes de fusión, BRD4-NUT o BRD3-NUT, en una forma altamente maligna de neoplasia epitelial (French et al., Cancer Research, 2003, 63, 304 - 307 y French et al., Journal of Clinical Oncology, 2004, 22 (20), 4135 - 4139). Los datos sugieren que las proteínas de fusión BRD-NUT contribuyen a la carcinogénesis (Oncogene, 2008, 27, 2237 - 2242). BRD-t se expresa únicamente en los testículos y en los ovarios. Se ha reseñado que todos los miembros de la familia tienen alguna función en el control o la ejecución de los aspectos del ciclo celular, y se ha demostrado que permanecen formando complejos con los cromosomas durante la división celular, lo que sugiere una función en el mantenimiento de la memoria epigenética. Además, algunos virus hacen uso de estas proteínas para atar sus genomas a la cromatina de la célula huésped como parte del proceso de la replicación viral (You et al., Cell, 2004 117 (3): 349 - 60).

La solicitud de patente japonesa JP2008-156311 desvela un derivado de bencimidazol, que se dice que es un agente de unión al bromodominio BRD2, que tiene utilidad con respecto a la infección / proliferación viral.

La solicitud de patente WO2009084693A1 desvela una serie de derivados de tienotriazolidiazepieno, que se dice que inhiben la unión entre una histona acetilada y una proteína que contiene bromodominios, que se dice que son útiles como agentes contra el cáncer.

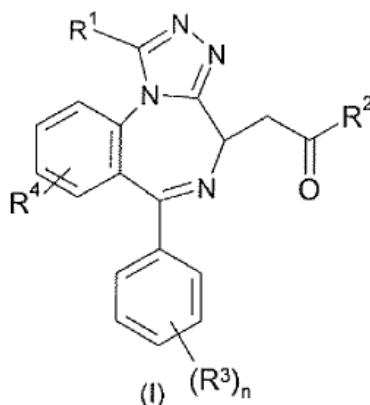
La solicitud de patente PCT PCT/EP2010/066699 desvela una serie de derivados de benzodiazapina que inhiben la unión de bromodominios de la familia BET con residuos de lisina acetilados.

Se ha descubierto una nueva clase de compuestos que inhiben la unión de los bromodominios con sus proteínas

acetiladas afines, más particularmente una clase de compuestos que inhiben la unión de los bromodominios de la familia BET con los residuos de lisina acetilados. En lo que sigue, dichos compuestos se denominarán "inhibidores de bromodominios".

Sumario de la invención

- 5 En un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, más particularmente un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



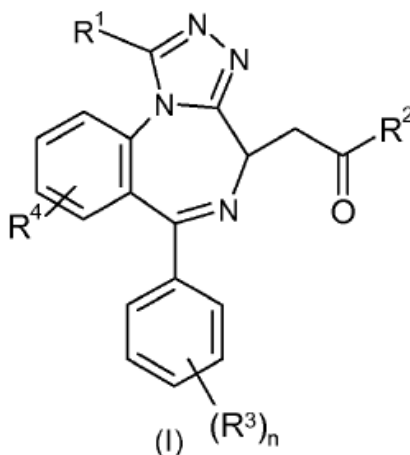
- 10 En un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

En un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia, en particular en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las que está indicado un inhibidor de bromodominios.

- 15 En un cuarto aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o afecciones para las que está indicado un inhibidor de bromodominios.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) o una sal de los mismos:



- 20 en la que:

R^1 es alquilo C_{1-3} ;

R^2 es $-NR^{2a}R^{2a'}$ o $-OR^{2b}$;

- en el que uno de R^{2a} o $R^{2'a}$ es hidrógeno, y R^{2b} o el otro de R^{2a} o $R^{2'a}$ se seleccionan de alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $R^{2c}R^{2'c}N$ - alquilo C_{1-6} , carbociclilo, carbocicililalquilo C_{1-4} , heterociclilo y heterocicililalquilo C_{1-4} ,
- 5 en el que cualquiera de los grupos carbociclilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-} , haloalcoxi C_{1-6} , carbonilo, -CO-carbociclilo, azido, amino, hidroxilo, nitro y ciano,
- en el que el grupo -CO-carbociclilo puede estar además opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , azido, nitro y ciano.
- 10 o dos grupos adyacentes en cualquiera de los grupos carbociclilo o heterociclilo, junto con los átomos de interconexión forman un anillo de 5 ó 6 elementos cuyo anillo puede contener 1 ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N; o R^{2a} y $R^{2'a}$ junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo de 5, 6 ó 7 elementos, que puede contener opcionalmente 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N; en el que el anillo de 5, 6 ó 7 elementos puede estar además opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} ;
- R^{2c} y $R^{2'c}$ son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
- 15 cada R^3 se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , nitro, ciano, CF_3 , $-OCF_3$, $-COOR^5$, - aquil $C_{1-4}NR^6R^7$ y - aquil $C_{1-4}OH$;
- R^4 es un grupo carbocíclico aromático o heterociclilo aromático;
- en el que el grupo carbociclilo o heterociclilo aromático está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y un grupo aquil $C_{1-4}NR^6R^7$;
- R^5 es alquilo C_{1-3} ;
- 20 en cada aparición R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , o $C(O)$ alquilo C_{1-6} , o R^6 y R^7 junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo de 5, 6 ó 7 elementos que opcionalmente contiene 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de O, S y N; en el que el anillo de 5, 6 ó 7 elementos puede estar además opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-6} , $-C(O)$ alquilo C_{1-6} , amino o hidroxilo; y
- 25 n es un entero entre 1 y 5.
- En una realización se proporciona un compuesto de la fórmula (I) en la que
- R^1 es alquilo C_{1-3} ;
- R^2 es $-NR^{2a}R^{2'a}$ o $-OR^{2b}$;
- 30 en el que uno de R^{2a} o $R^{2'a}$ es hidrógeno, y R^{2b} o el otro de R^{2a} o $R^{2'a}$ se seleccionan de alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $R^{2c}R^{2'c}N$ - alquilo C_{2-6} , $R^{2c}O$ - alquilo C_{2-6} , carbociclilo, carbocicililalquilo C_{1-4} , heterociclilo y heterocicililalquilo C_{1-4} ,
- en el que cualquiera de los grupos carbociclilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-} , haloalcoxi C_{1-6} , carbonilo, -CO-carbociclilo, amino, hidroxilo y ciano,
- 35 o dos grupos adyacentes en cualquiera de los grupos carbociclilo o heterociclilo, junto con los átomos de interconexión forman un anillo de 5 ó 6 elementos cuyo anillo puede contener 1 ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N; o R^{2a} y $R^{2'a}$ junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo de 5, 6 ó 7 elementos, que puede contener opcionalmente 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N; en el que el anillo de 5, 6 ó 7 elementos puede estar además opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} ;
- R^{2c} y $R^{2'c}$ son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
- 40 cada R^3 se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , ciano, CF_3 , $-OCF_3$, $-COOR^5$, - aquil $C_{1-4}NR^6R^7$ y - aquil $C_{1-4}OH$;
- R^4 es un grupo carbocíclico aromático o heterociclilo aromático;
- en el que el grupo carbociclilo o heterociclilo aromático está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y un grupo aquil $C_{1-4}NR^6R^7$;
- 45 R^5 es alquilo C_{1-3} ;

en cada aparición R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , o $C(O)$ alquilo C_{1-6} , o R^6 y R^7 junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo de 5, 6 ó 7 elementos que opcionalmente contiene 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de O, S y N; en el que el anillo de 5, 6 ó 7 elementos puede estar además opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-6} , $-C(O)$ alquilo C_{1-6} , amino o hidroxilo; y

n es un entero entre 1 y 5.

En una realización de la invención se prefieren los enantiómeros S.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “alquilo” se refiere a cadenas de hidrocarburo lineales o ramificadas que contienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C_{1-6} significa un alquilo lineal o ramificado que contiene al menos 1 y, como máximo, 6 átomos de carbono. Los ejemplos de “alquilo” como se usa en la presente memoria descriptiva incluyen, pero sin limitación a, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, isobutilo, isopropilo, t-butilo y 1,1 -dimetilpropilo.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “alcoxi” se refiere a un grupo alcoxi lineal o ramificado que contiene el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, alcoxi C_{1-6} significa un grupo alcoxi lineal o ramificado que contiene al menos 1 y, como máximo, 6 átomos de carbono. Los ejemplos de “alcoxi” como se usa en la presente memoria descriptiva incluyen, pero sin limitación a, metoxi, etoxi, propoxi, prop-2-oxi, butoxi, but-2-oxi, 2-metilprop-1-oxi, 2-metilprop-2-oxi, pentoxi o hexiloxi.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “halógeno” o “halo” se refiere a los elementos flúor, cloro, bromo y yodo. Ejemplos de halógenos adecuados son flúor, cloro y bromo.

A menos que se indique otra cosa, cualquier grupo carbociclilo contiene de 3 a 8 átomos en el anillo, y puede ser saturado, insaturado o aromático. Ejemplos de grupos carbociclilo saturados incluyen ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Ejemplos de grupos carbociclilo insaturados incluyen aquellos que contienen hasta 3 dobles enlaces. Un ejemplo de un grupo carbociclilo aromático adecuado es fenilo. El término carbocíclico debe interpretarse de manera similar. Además, el término carbociclilo incluye cualquier combinación de grupos carbociclilo condensados, por ejemplo naftilo, antrilo, fenantrilo, indanilo, indenilo, azuleno, azulanol, y fluorenilo.

A menos que se indique otra cosa, cualquier grupo heterociclilo contiene de 5 a 7 átomos en el anillo hasta 4 de los cuales pueden ser heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno y azufre, y puede ser saturado, insaturado o aromático. Los ejemplos de grupos heterociclilo son furilo, tienilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, dioxolanilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piranilo, piridilo, piperidinilo, homopiperazinilo, dioxanilo, morfolino, ditianilo, tiomorfolino, tiomorfolino-1,1-dióxido, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, sulfolanilo, tetrazolilo, triazinilo, azepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, diazepinilo y tiazolinilo. Además, el término heterociclilo incluye grupos heterociclilo condensados, por ejemplo bencimidazolilo, benzoxazolilo, imidazopiridinilo, benzoxazinilo, benzotiazinilo, oxazolopiridinilo, benzofuranilo, quinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, dihidroquinazolinilo, benzotiazolilo, ftalimido, benzofuranilo, benzodiazepinilo, indolilo e isoindolilo. El término heterocíclico debe interpretarse de manera similar.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “sustituido” se refiere a la sustitución con el sustituyente o los sustituyentes nombrados. Con múltiples grados de sustitución (por ejemplo 1 ó 2) los grupos pueden ser los mismos o diferentes.

En una realización, R^1 es metilo.

En una realización R^2 es $-OR^{2b}$. En una realización adicional R^2 es $-OR^{2b}$ en la que R^{2b} es alquilo C_{1-6} . En una realización todavía adicional R^{2b} se selecciona de metilo, etilo, isopropilo y butilo.

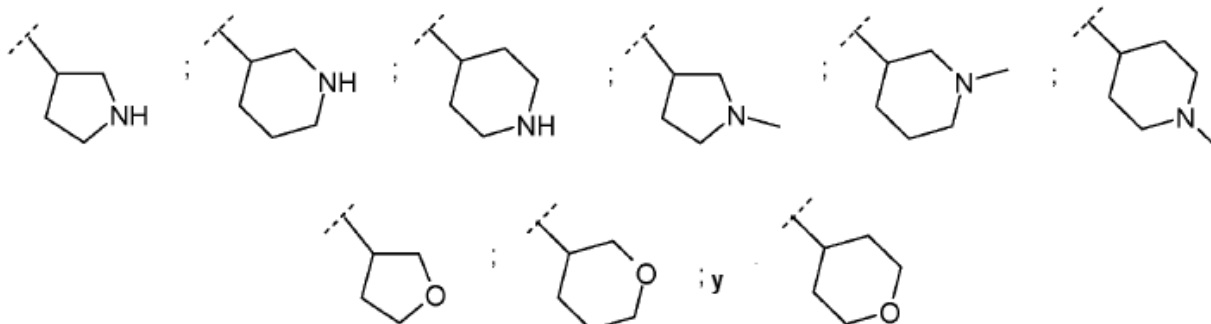
En una realización R^2 es $-NR^{2a}R^{2a'}$.

En otra realización R^2 es $-NR^{2a}R^{2a'}$ en el que R^{2a} es hidrógeno y $R^{2a'}$ es alquilo C_{1-6} . En una realización adicional R^{2a} es etilo.

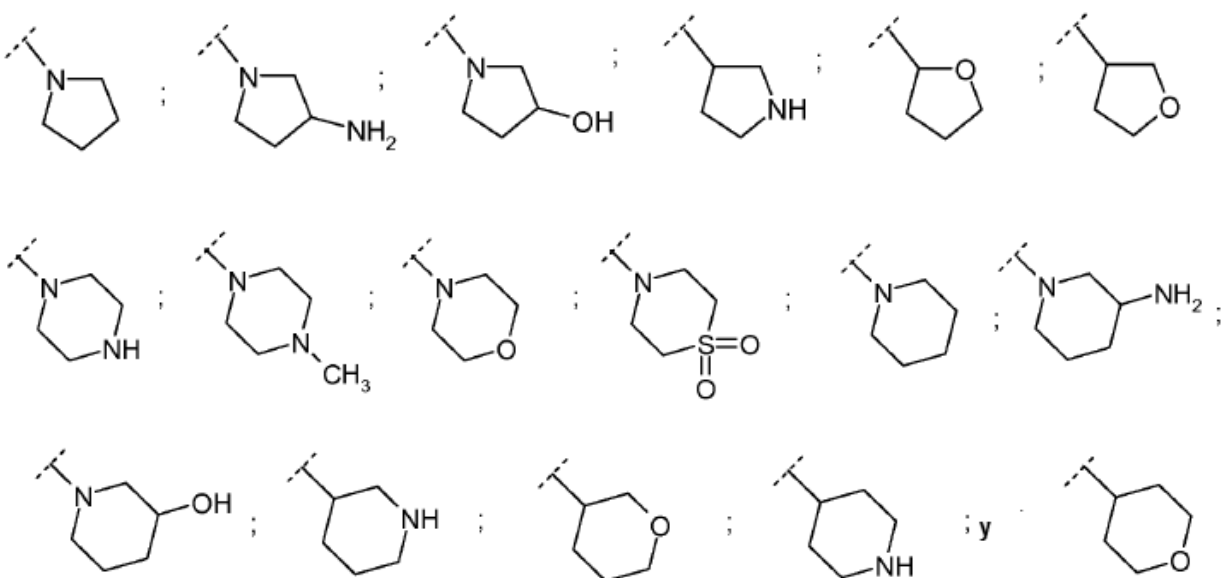
En otra realización R^2 es $-NR^{2a}R^{2a'}$ en el que R^{2a} es hidrógeno y $R^{2a'}$ es $R^{2c}R^{2'c}N$ -alquilo C_{1-6} . En otra realización R^{2a} se selecciona de $R^{2c}R^{2'c}N-CH_2CH_2-$, $R^{2c}R^{2'c}N-CH_2CH_2CH_2-$ y $R^{2c}R^{2'c}N-CH_2CH_2CH_2CH_2-$. En una realización adicional R^{2c} y $R^{2'c}$ se seleccionan de hidrógeno y metilo.

En otra realización R^2 es $-NR^{2a}R^{2a'}$ en el que R^{2a} es hidrógeno y $R^{2a'}$ es carbociclilo. En una realización adicional R^{2a} es ciclopentilo o ciclohexilo, en el que cada grupo está opcionalmente sustituido una vez con amino o hidroxilo.

En otra realización R^2 es $-NR^{2a}R^{2a'}$ en el que R^{2a} es hidrógeno y $R^{2a'}$ es heterociclilo. En otra realización R^{2a} se selecciona de pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropirano, en el que cada grupo está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} . En una realización adicional R^{2a} se selecciona de:



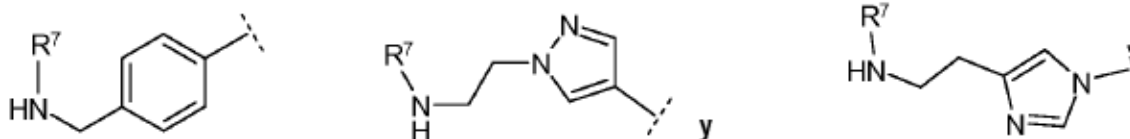
- 5 En otra realización R^2 es $-NR^{2a}R^{2a'}$ en el que R^{2a} es hidrógeno y $R^{2a'}$ es heterociclilalquilo C_{1-4} , en el que el heterociclilo está opcionalmente sustituido una vez con amino, hidroxilo o metilo. En otra realización R^{2a} se selecciona de heterociclil- CH_2 -, heterociclil- CH_2CH_2 -, heterociclil- $CH_2CH_2CH_2$ - y heterociclil- $CH_2CH_2CH_2CH_2$ -, en el que el heterociclilo está opcionalmente sustituido una vez con amino, hidroxilo o metilo. En otra realización heterociclilo se selecciona de pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidropirano, piperazinilo, morfolino y tiomorfolinodioxido, en el que cada grupo está opcionalmente sustituido una vez con amino, hidroxilo o metilo. En una realización adicional heterociclilo se selecciona de:



n puede representar, por ejemplo, un número entero en el intervalo de 1 a 3, tal como 1.

- 15 En una realización, R^3 es halo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o CF_3 . En otra realización, R^3 es cloro, flúor, metoxi o CF_3 . En una realización adicional, R^3 es 3-flúor, 4-cloro, 4-flúor, 4-metoxi, o 4- CF_3 . En una realización adicional R^3 es 4-cloro.

- En una realización R^4 es fenilo, piridilo, imadolzolilo o pirazolilo, estando tales grupos opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o un grupo alquilo $C_{1-4}NR^6R^7$ en el que R^6 es hidrógeno y R^7 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o C (O) alquilo C_{1-6} . En una realización adicional R^4 se selecciona de:



en la que R^7 es hidrógeno, metilo o C(O) Me.

- 5 En una realización R^4 es fenilo sustituido con un grupo alquilo $C_{1-4}NR^6R^7$ en el que R^6 y R^7 junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo de pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo o morfolinilo, estando dichos anillos sustituidos por uno o más (por ejemplo 2) grupos alquilo C_{1-6} (tal como metilo), -C(O) alquilo C_{1-6} (por ejemplo, COMe), amino o hidroxilo. En una realización adicional R^4 es fenilo sustituido por un grupo $CH_2NR^6R^7$ en el que R^6 y R^7 junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo pirrolidinilo o un anillo de piperazinilo sustituido con un grupo metilo.

En una realización, el grupo R^4 está en la posición 8 del anillo de benzodiazepina.

- 10 Aunque las realizaciones de cada variable se han enumerado anteriormente en general por separado para cada variable, esta invención incluye aquellos compuestos en los que varias o cada realización en la fórmula (I) se seleccionan a partir de cada una de las realizaciones enumeradas anteriormente. Por lo tanto, esta invención pretende incluir todas las combinaciones de realizaciones para cada variable descrita anteriormente en la presente memoria descriptiva incluyendo sales de las mismas.
- 15 En una realización, existe un compuesto que se selecciona de:
- 2-(((4S)-6-(4-Clorofenil)-1-metil-8-fenil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-4-il)-N-etilacetamida;
- [(4S)-6-(4-Clorofenil)-1-metil-8-(4-piridinil)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-4-il]acetato de etilo;
- 2-(((4S)-6-(4-Clorofenil)-1-metil-8-[4-(metiloxi)fenil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-4-il)-N-etilacetamida;
- 20 2-(((4S)-6-(4-Clorofenil)-1-metil-8-(1H-pirazol-5-il)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-4-il)-N-etilacetamida;
- 2-(((4S)-6-(4-Clorofenil)-1-metil-8-(1H-pirazol-4-il)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-4-il)-N-etilacetamida;
- 2-(((4S)-6-(4-Clorofenil)-1-metil-8-(2-metilfenil)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-4-il)-N-etilacetamida;
- 2-(((4S)-6-(4-Clorofenil)-1-metil-8-(3-piridinil)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-4-il)-N-etilacetamida;
- (S)-2-(6-(4-Clorofenil)-8-(3-metoxifenil)-1-metil-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-4-il)-N-etilacetamida;
- 25 (S)-2-(6-(4-Clorofenil)-1-metil-8-(piridin-4-il)-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-4-il)-N-etilacetamida;
- (S)-2-(6-(4-Clorofenil)-1-metil-8-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-4-il)-N-etilacetamida;
- (S)-2-(6-(4-Clorofenil)-8-(3-((etilamino)metil)fenil)-1-metil-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-4-il)-N-etilacetamida;
- 30 (S)-2-(6-(4-Clorofenil)-1-metil-8-(3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-4-il)-N-etilacetamida;
- (S)-2-(6-(4-Clorofenil)-1-metil-8-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-4-il)-N-etilacetamida;
- (S)-2-(6-(4-Clorofenil)-1-metil-8-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-4-il)-N-etilacetamida;
- 35 (S)-2-(6-(4-Clorofenil)-8-(4-((etilamino)metil)fenil)-1-metil-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-4-il)-N-etilacetamida;
- (S)-2-(6-(4-Clorofenil)-8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-1-metil-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-4-il)-N-etilacetamida; y

(S)-2-(6-(4-Clorofenil)-1-metil-8-(2H-tetrazol-5-il)-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-4-il)-N-tilacetamida o una sal del mismo.

En una realización particular, se proporciona (S) -2- (6- (4-clorofenil) -1-metil-8- (4- (pirrolidin-1-ilmetil) fenil) -4H-benzo [f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-4-il) -N-etilacetamida o una sal del mismo.

- 5 Se apreciará que la presente invención abarca compuestos de la fórmula (I) en forma de base libre y en forma de sales de los mismos, por ejemplo, en forma de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En una realización, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) en forma de base libre. En otra realización, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 10 Debido a su posible uso en medicina, es conveniente que las sales de los compuestos de la fórmula (I) sean farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden incluir sales de adición de ácidos o de bases. Para una revisión de las sales adecuadas, véase Berge et al., J. Pharm. Sci., 66: 1 - 19, (1977). Por lo general, una sal farmacéuticamente aceptable se puede preparar fácilmente usando una base o un ácido deseado según sea apropiado. La sal resultante puede precipitar de la solución y recogerse por filtración o se puede recuperar por evaporación del disolvente

- 15 Una sal de adición de bases farmacéuticamente aceptable se puede formar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (I) con una base orgánica o inorgánica adecuada, (por ejemplo, trietilamina, etanolamina, trietanolamina, colina, arginina, lisina o histidina), opcionalmente en un disolvente adecuado, dando la sal de adición de bases que normalmente se aísla, por ejemplo, por cristalización y filtración. Las sales de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como las de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como las de calcio y magnesio, y sales con bases orgánicas, incluyendo sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitclohexilamina y N-metil-D-glucamina.
- 20

- Una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable se puede formar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (I) con un ácido orgánico o inorgánico adecuado (tal como ácido bromhídrico, clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, succínico, maleico, acético, propiónico, fumárico, cítrico, tartárico, láctico, benzoico, salicílico, glutamaico, aspártico, p-toluenosulfónico, bencenosulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico, naftalenosulfónico tal como 2-naftalenosulfónico o hexanoico), opcionalmente en un disolvente adecuado tal como un disolvente orgánico, dando la sal que, por lo general, se aísla, por ejemplo, mediante cristalización y filtración. Una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I) puede comprender o ser, por ejemplo, una sal de bromhidrato, clorhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, succinato, maleato, acetato, propionato, fumarato, citrato, tartrato, lactato, benzoato, salicilato, glutamato, aspartato, p-toluenosulfonato, bencenosulfonato, metanosulfonato, etanosulfonato, naftalenosulfonato (por ejemplo, 2-naftalensulfonato) o hexanoato.
- 25
- 30

- Se pueden usar otras sales no farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, formiatos, oxalatos o trifluoroacetatos, por ejemplo, en el aislamiento de los compuestos de la fórmula (I), y se incluyen dentro del alcance de la presente invención.
- 35

La invención incluye dentro de su alcance todas las formas estequiométricas y no estequiométricas posibles de las sales de los compuestos de la fórmula (I) .

- Se apreciará que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes en los que se hacen reaccionar, o en los que precipitan o cristalizan. Estos complejos se conocen como "solvatos". Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como un "hidrato". Para formar solvatos, se pueden usar disolventes con altos puntos de ebullición y/o capaces de formar puentes de hidrógeno tales como agua, xileno, N-metil-pirrolidinona, metanol y etanol. Los procedimientos para la identificación de solvatos incluyen, pero sin limitación, RMN y microanálisis. Los solvatos de los compuestos de la fórmula (I) están dentro del alcance de la invención.
- 40

- La invención incluye dentro de su alcance todas las formas estequiométricas y no estequiométricas posibles de los solvatos de los compuestos de la fórmula (I).
- 45

- Los compuestos de la fórmula (I) pueden estar en forma cristalina o amorfa. Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de la fórmula (I) pueden existir como polimorfos, que se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Las formas polimórficas de los compuestos de la fórmula (I) se pueden caracterizar y diferenciar usando una serie de técnicas analíticas convencionales, incluyendo, pero sin limitación a, diagramas de difracción de rayos X en polvo (DRXP) , espectros infrarrojos (IR) , espectros Raman, calorimetría diferencial de barrido (CDB) , análisis termogravimétrico (TGA) y resonancia magnética nuclear de estado sólido (RMN de estado sólido).
- 50

Ciertos compuestos descritos en la presente memoria descriptiva pueden contener uno o más átomos quirales de manera que se puedan formar isómeros ópticos, por ejemplo, enantiómeros o diastereoisómeros. Por consiguiente, la presente invención abarca todos los isómeros de los compuestos de la fórmula (I) ya sea como isómeros individuales aislados que estén sustancialmente libres del otro isómero (es decir, puros) o como mezclas (es decir, racematos y mezclas racémicas).

5

Del mismo modo, la invención también se extiende a isómeros conformacionales de compuestos de la fórmula (I) y cualquier isómero geométrico (*cis* y / o *trans*) de dichos compuestos.

Un isómero individual aislado que está sustancialmente libre del otro isómero (es decir, puro) se puede aislar de manera que esté presente menos del 10 %, particularmente menos del aproximadamente 1 %, por ejemplo, menos del aproximadamente el 0, 1 % del otro isómero.

10

La separación de los isómeros se puede conseguir mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, por cristalización fraccionada, cromatografía o HPLC.

Pueden existir ciertos compuestos de la fórmula (I) en una de varias formas tautoméricas. Se entenderá que la presente invención abarca todos los tautómeros de los compuestos de la fórmula (I) ya sea como tautómeros individuales o como mezclas de los mismos.

15

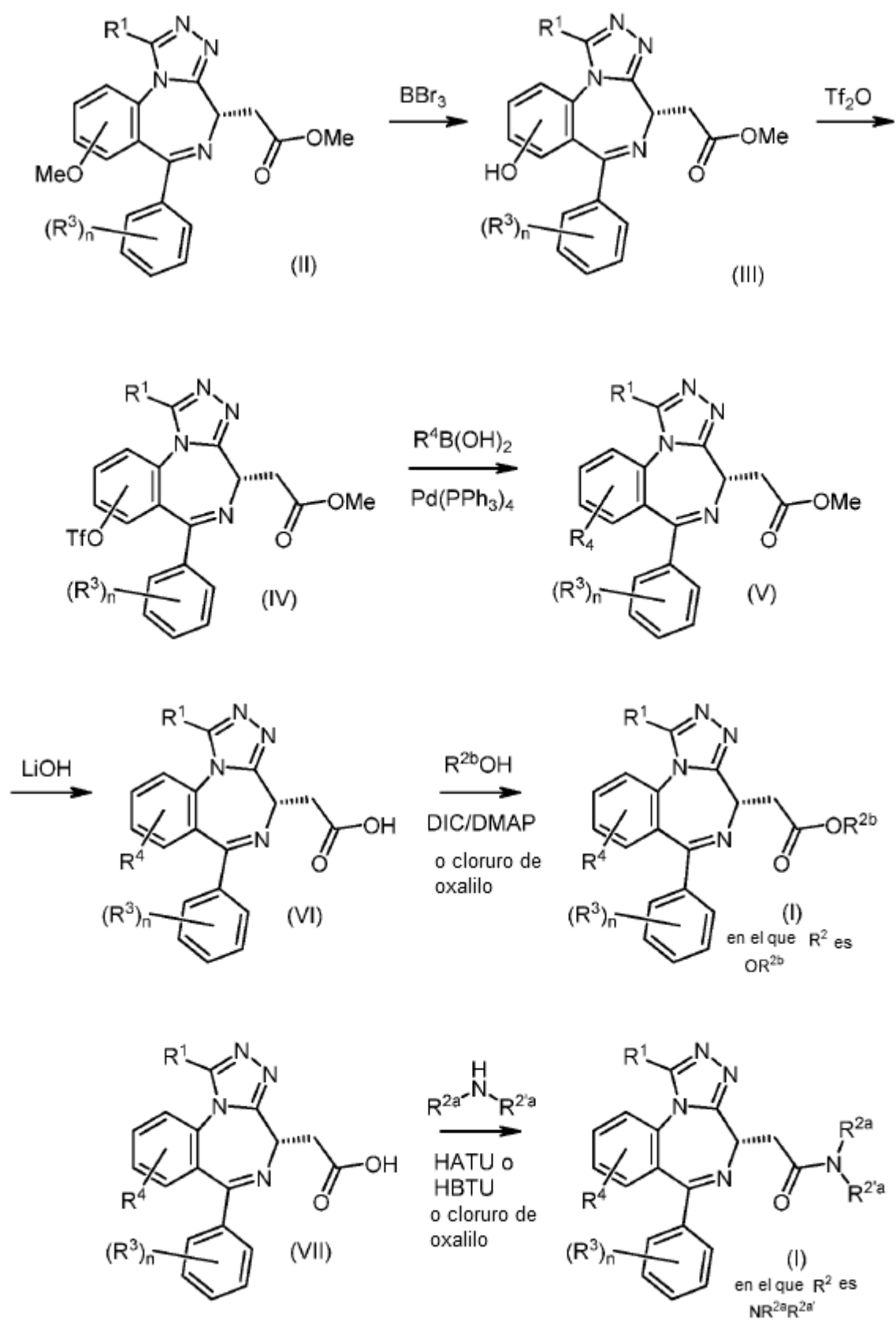
Se apreciará de lo anteriormente expuesto que, dentro del alcance de la invención, se incluyen solvatos, isómeros y formas polimórficas de los compuestos de la fórmula (I) y sales de los mismos.

El compuesto de la fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden realizar por medio de una variedad de procedimientos, incluyendo la química convencional. Cualquier variable definida previamente seguirá teniendo el significado definido anteriormente, salvo que se indique lo contrario. A continuación, se exponen procedimientos sintéticos generales ilustrativo.

20

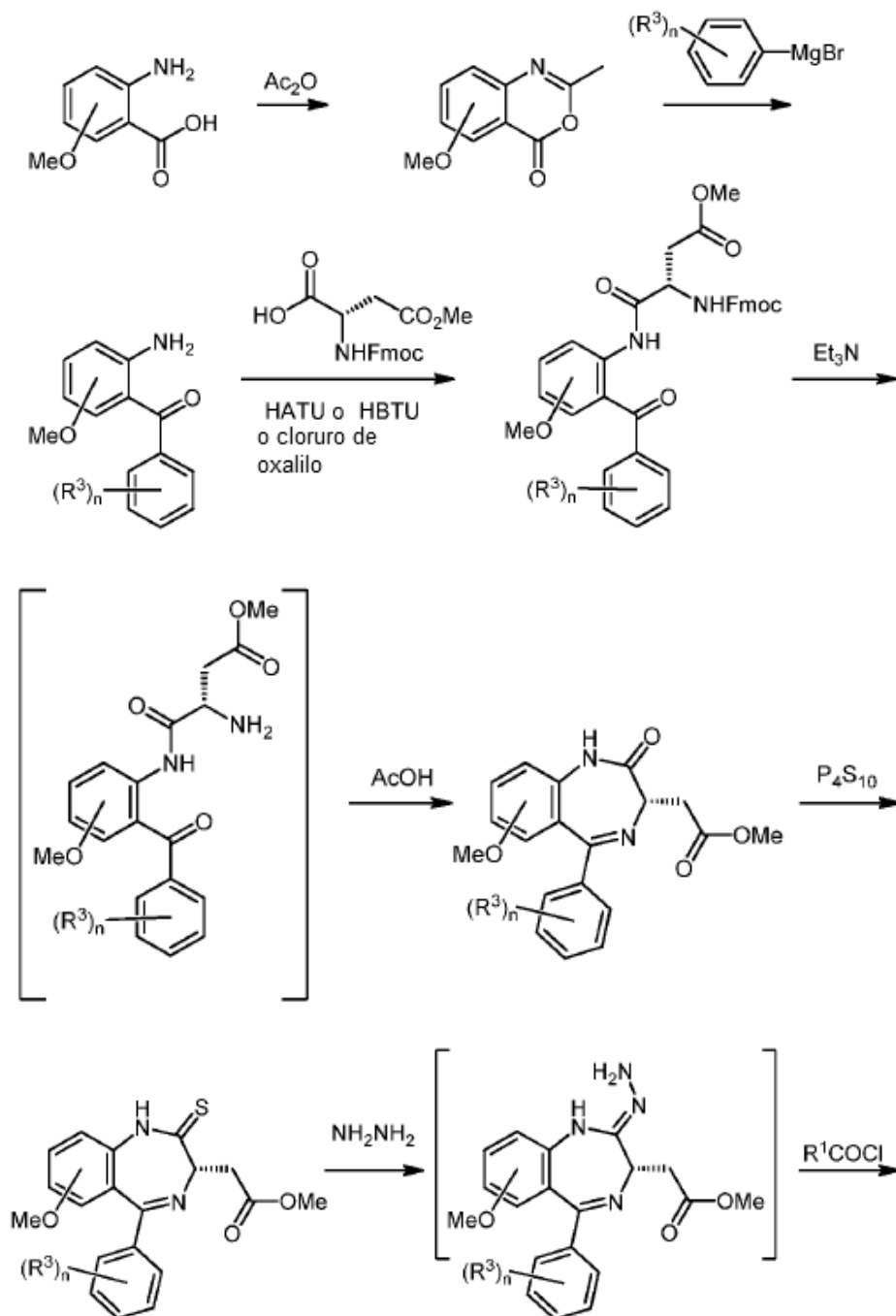
Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar por medio de los procedimientos descritos en el Esquema 1.

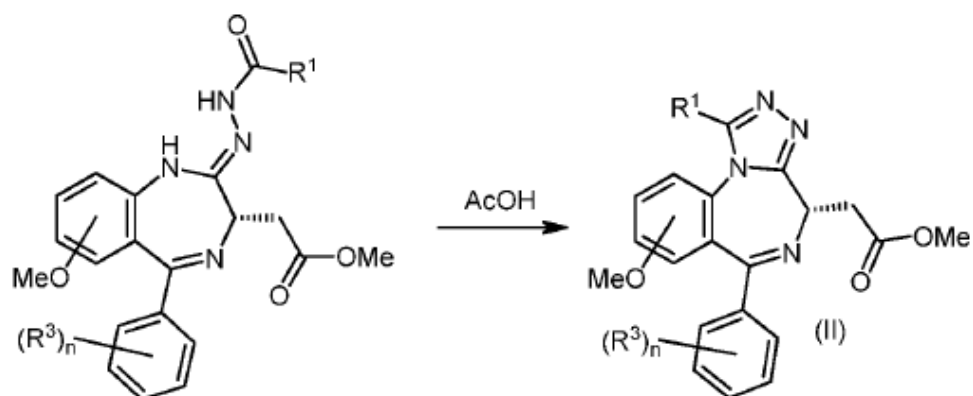
Esquema 1



Los compuestos de la fórmula (II) se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 2.

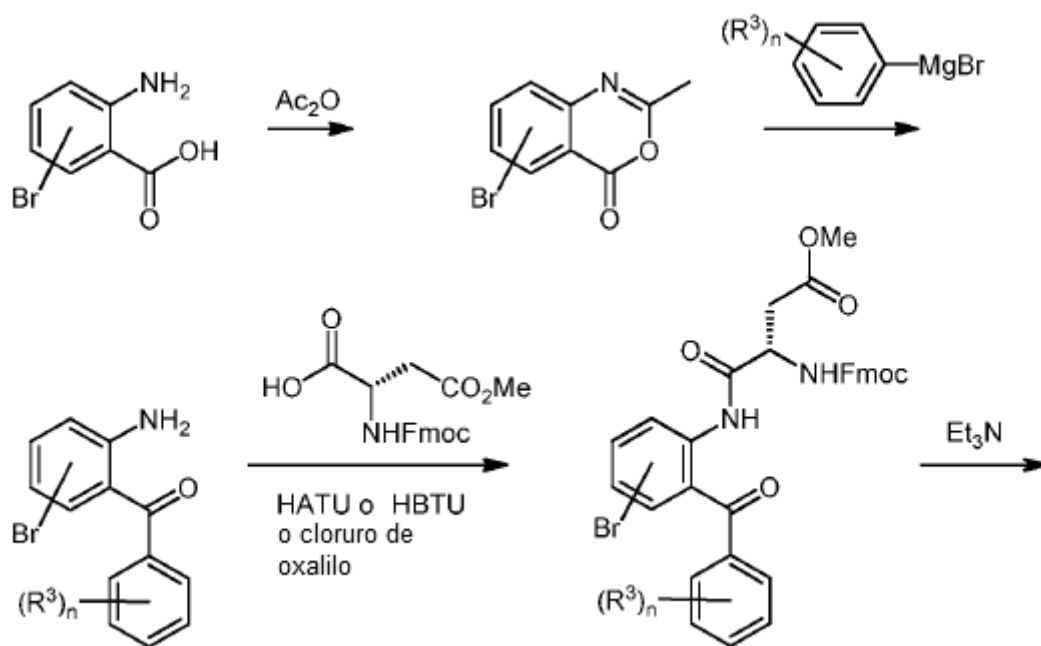
Esquema 2

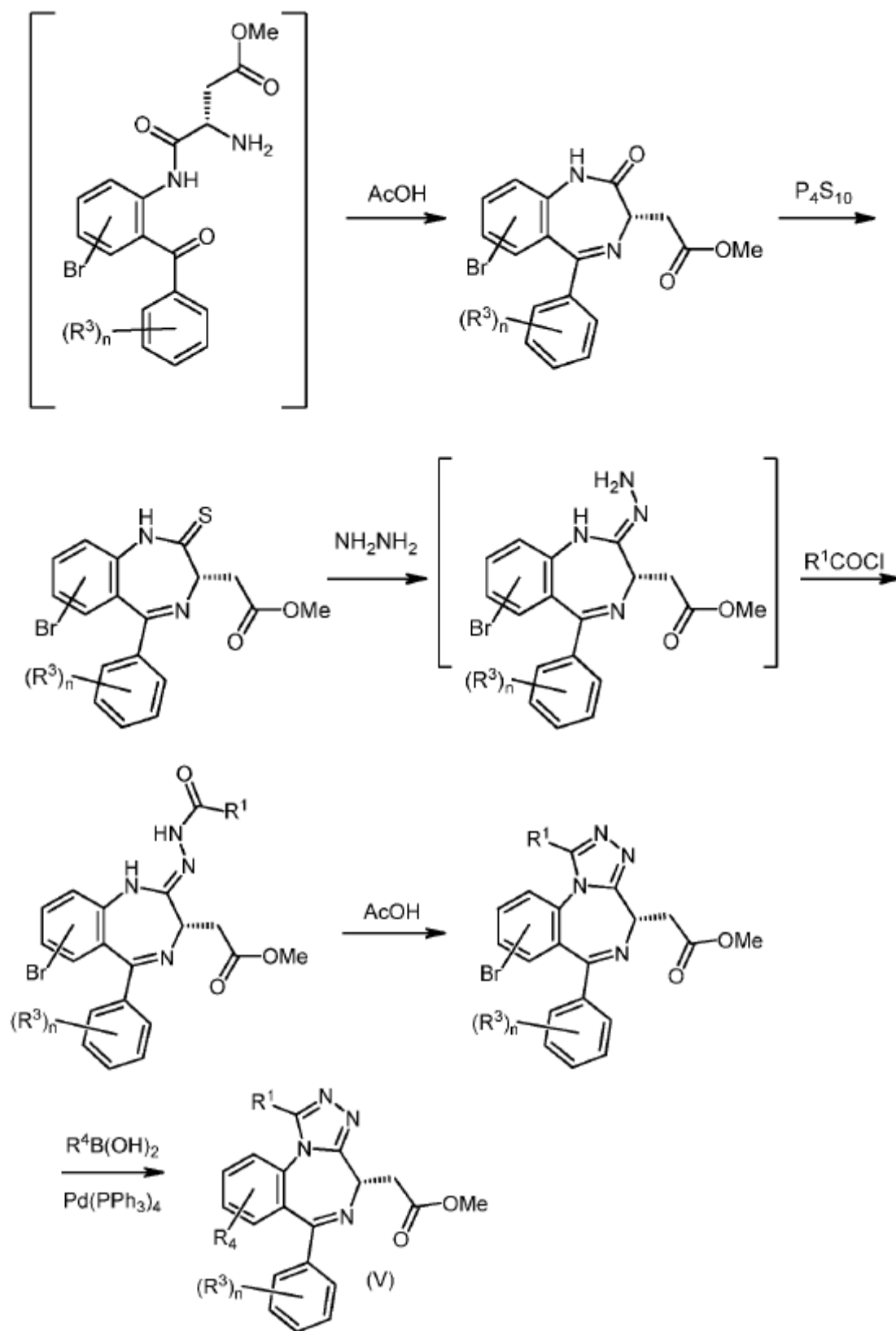




Los compuestos de la fórmula (V) se pueden preparar también de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 3.

Esquema 3





5 Los expertos en la materia apreciarán que puede ser ventajoso para proteger uno o más grupos funcionales de los compuestos descritos en los procesos anteriores. Los ejemplos de grupos protectores y los medios para su eliminación se pueden encontrar en “Protective Groups in Organic Synthesis” de T. W. Greene (IV edición, J. Wiley

and Sons, 2006). Los grupos protectores de amina adecuados incluyen acilo (por ejemplo, acetilo, carbamato (por ejemplo, 2', 2', 2' tricloroetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o t-butoxicarbonilo) y arilalquilo (por ejemplo, bencilo), que se pueden eliminar por hidrólisis (por ejemplo, usando un ácido tal como ácido clorhídrico en dioxano o ácido trifluoroacético en diclorometano) o de forma reductora (por ejemplo, hidrogenólisis de un grupo bencilo o benciloxicarbonilo, o eliminación reductora de un grupo 2', 2', 2'-tricloroetoxicarbonilo usando cinc en ácido acético) según sea apropiado. Otros grupos protectores de amina adecuados incluyen trifluoroacetilo (-COCF₃) que se puede eliminar por hidrólisis catalizada con bases.

Se apreciará que en cualquiera de las vías descritas anteriormente, se puede variar el orden exacto de las etapas de síntesis mediante las que se introducen los diversos grupos y restos en la molécula. Será competencia del experto en la técnica garantizar que los grupos o restos introducidos en una etapa del procedimiento no se vean afectados por transformaciones y reacciones posteriores, y seleccionar en consecuencia el orden de las etapas sintéticas.

Se cree que ciertos compuestos intermedios descritos anteriormente son nuevos y, por lo tanto, forman un aspecto todavía adicional de la invención.

Los compuestos de la fórmula (I) y las sales de los mismos son inhibidores de bromodominios y, por lo tanto, se cree que tienen una posible utilidad en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las que está indicado un bromodominio.

Así pues, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia. El compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede usar en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las que está indicado un inhibidor de bromodominios.

En una realización se proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cualquier enfermedad o afección para la que está indicado un bromodominio. En otra realización, se proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de afecciones autoinmunes y/o inflamatorias crónicas. En una realización adicional, se proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del cáncer, tal como carcinoma de la línea media.

En una realización se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o afecciones para las que está indicado un inhibidor de bromodominios. En una realización, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección autoinmune y/o inflamatoria crónica. En una realización adicional, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer, tal como carcinoma de la línea media.

Se desvela un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad o afección, para el que está indicado un inhibidor de bromodominios, en un sujeto que necesita el mismo, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. También se desvela un procedimiento para el tratamiento de una afección autoinmune y / o inflamatoria crónica, en un sujeto que necesita el mismo, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz cantidad de compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. También se desvela un procedimiento para el tratamiento de cáncer, como el carcinoma de la línea media, en un sujeto que necesita el mismo, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, el sujeto que necesita el mismo es un mamífero, particularmente un ser humano.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, la expresión "cantidad eficaz" significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que se está buscando, por ejemplo, por parte de un investigador o médico. Además, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no haya recibido dicha cantidad, produce la mejora del tratamiento, la curación, la prevención o la mejoría de una enfermedad, trastorno o efecto secundario, o una disminución de la velocidad de progresión de una enfermedad o un trastorno. La expresión también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para mejorar la función fisiológica normal.

Se cree que los inhibidores de bromodominios son útiles en el tratamiento de una variedad de enfermedades o afecciones relacionadas con la inflamación sistémica o de tejidos, las respuestas inflamatorias ante una infección o

hipoxia, la activación y proliferación celular, el metabolismo de lípidos, la fibrosis, y en la prevención y tratamiento de infecciones virales.

Los inhibidores de bromodominios pueden ser útiles en el tratamiento de una amplia variedad de afecciones autoinmunes e inflamatorias crónicas tales como artritis reumatoide, osteoartritis, gota aguda, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonitis, miocarditis, pericarditis, miositis, eccema, dermatitis, alopecia, vitiligo, enfermedades cutáneas ampollas, nefritis, vasculitis, aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer, depresión, retinitis, uveítis, escleritis, hepatitis, pancreatitis, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, enfermedad de Addison, hipofisitis, tiroiditis, diabetes de tipo I y rechazo agudo de órganos trasplantados.

Los inhibidores de bromodominios pueden ser útiles en el tratamiento de una amplia variedad de afecciones inflamatorias agudas tales como gota aguda, arteritis de células gigantes, nefritis incluyendo nefritis por lupus, vasculitis con afectación de órganos tales como glomerulonefritis, vasculitis incluyendo arteritis de células gigantes, granulomatosis de Wegener, poliarteritis nodosa, enfermedad de Behcet, enfermedad de Kawasaki, arteritis de Takayasu, vasculitis con afectación de órganos y rechazo agudo de órganos trasplantados.

Los inhibidores de bromodominios pueden ser útiles en la prevención o el tratamiento de enfermedades o afecciones en las que participan respuestas inflamatorias ante infecciones con bacterias, virus, hongos, parásitos o sus toxinas, tales como sepsis, síndrome de sepsis, choque séptico, endotoxemia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), síndrome de disfunción multiorgánica, síndrome de choque tóxico, lesión pulmonar aguda, SDRA (síndrome de dificultad respiratoria adulta), insuficiencia renal aguda, hepatitis fulminante, quemaduras, pancreatitis aguda, síndromes post-quirúrgicos, sarcoidosis, reacciones de Herxheimer, encefalitis, mielitis, meningitis, malaria y SRIS asociado a infecciones virales tales como gripe, herpes zoster, herpes simple y coronavirus.

Los inhibidores de bromodominios pueden ser útiles en la prevención o el tratamiento de afecciones asociadas a la lesión por isquemia-reperfusión, tales como infarto de miocardio, isquemia cerebrovascular (apoplejía), síndromes coronarios agudos, lesión por reperfusión renal, trasplante de órganos, injerto de derivación coronaria, procedimientos de derivación cardio-pulmonar, y embolia pulmonar, renal, hepática, gastrointestinal o periférica de extremidades.

Los inhibidores de bromodominios pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos del metabolismo de lípidos a través de la regulación de APO-A1 tales como la hipercolesterolemia, la aterosclerosis y la enfermedad de Alzheimer.

Los inhibidores de bromodominios pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones fibróticas tales como fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis renal, estenosis post-operatoria, formación de queloides, esclerodermia y fibrosis cardíaca.

Los inhibidores de bromodominios pueden ser útiles en la prevención y el tratamiento de infecciones virales tales como virus del herpes, virus del papiloma humano, adenovirus y virus de la viruela, y otros virus de ADN.

Los inhibidores de bromodominios pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer, incluyendo cánceres hematológicos, epiteliales, incluyendo de pulmón, de mama y carcinomas de colon, carcinomas de la línea media, tumores mesenquimales, hepáticos, renales y neurológicos.

En una realización, la enfermedad o afección para la cual está indicado un inhibidor de bromodominios se selecciona de entre enfermedades asociadas con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica tales como sepsis, quemaduras, pancreatitis, trauma mayor, hemorragia e isquemia. En esta realización, el inhibidor de bromodominios se administraría en el momento del diagnóstico para reducir la incidencia de: SRIS, la aparición de un shock, síndrome de disfunción multiorgánica, que incluye la aparición de lesión pulmonar aguda, SDRA, lesión renal aguda, hepática, cardíaca y gastrointestinal y la mortalidad. En otra realización, el inhibidor de bromodominios se administra antes de los procedimientos quirúrgicos u otros procedimientos asociados con un alto riesgo de sepsis, hemorragia, daño tisular extenso, SRIS o MODS. En una realización particular, la enfermedad o afección para la que está indicado un inhibidor de bromodominios es sepsis, síndrome de sepsis, choque séptico y endotoxemia. En otra realización, el inhibidor de bromodominios está indicado para el tratamiento de la pancreatitis aguda o crónica. En otra realización, el bromodominio está indicado para el tratamiento de quemaduras.

En una realización, la enfermedad o afección para la que está indicado un inhibidor de bromodominios se selecciona de entre infecciones y reactivaciones por herpes simplex, herpes labial, infecciones y reactivaciones por herpes zoster, varicela, culebrillas, virus del papiloma humano, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), cáncer

cervicouterino, infecciones por adenovirus, incluyendo la enfermedad respiratoria aguda, infecciones de sífilis tales como viruela vacuna y viruela, y el virus de la peste porcina africana. En una realización particular, un inhibidor de bromodominios está indicado para el tratamiento de infecciones de la piel o del epitelio del cuello uterino por el virus del papiloma humano.

- 5 La expresión “enfermedades o afecciones para las que un inhibidor de bromodominios está indicado” está pensada para que incluya todos los estados patológicos anteriores.

Si bien es posible administrar, para su uso en terapia, un compuesto de la fórmula (I) así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo en forma de producto químico en bruto, es común presentar el principio activo en forma una composición farmacéutica.

- 10 Por lo tanto, la presente invención proporciona, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable y uno o más vehículos, diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de la fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables son como se han descrito anteriormente. El/los vehículo/s, diluyente/s o excipiente/s deben ser aceptables en el sentido de ser compatibles con el resto de ingredientes de la composición y no perjudiciales para el receptor de los mismos. De acuerdo con otro aspecto de la invención, también se proporciona un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que incluye mezclar un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica se puede usar en el tratamiento de cualquiera de las afecciones descritas en la presente memoria descriptiva.
- 15
- 20 Puesto que los compuestos de la fórmula (I) están pensados para su uso en composiciones farmacéuticas, se entenderá fácilmente que preferentemente se proporcionan en forma sustancialmente pura, por ejemplo, con al menos una pureza del 60%, más adecuadamente al menos una pureza del 75% y preferentemente al menos una pureza del 85%, especialmente al menos una pureza del 98% (% en base a peso por peso).

- 25 Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en formas de dosificación unitarias que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Las composiciones de dosificación unitarias preferidas son aquellas que contienen una dosis o subdosis diaria, o una fracción apropiada de la misma, de un principio activo. Por lo tanto, dichas dosis unitarias se pueden administrar más de una vez al día. Las composiciones de dosificación unitarias preferidas son aquellas que contienen una dosis o subdosis diaria (para su administración más de una vez al día), como se ha indicado anteriormente en la presente memoria descriptiva, o una fracción apropiada de la misma, de un principio activo.
- 30

- Las composiciones farmacéuticas se pueden adaptar para administración por cualquier vía apropiada, por ejemplo, por vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, inhalación, intranasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Dichas composiciones se pueden preparar mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica farmacéutica, por ejemplo, mediante la asociación del principio activo con el/los vehículo/s o excipiente/s.
- 35

En una realización, la composición farmacéutica está adaptada para administración parenteral, particularmente la administración intravenosa.

En una realización, la composición farmacéutica está adaptada para administración oral.

- 40 En una realización, la composición farmacéutica está adaptada para administración tópica (por ejemplo administración tópica a la piel o al ojo).

- Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen soluciones acuosas y no acuosas estériles de inyección que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que vuelven la composición isotónica con la sangre del receptor previsto, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las composiciones se pueden presentar en recipientes de una sola dosis o de múltiples dosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en estado de secado por congelación (liofilizado) que solo requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Se pueden preparar soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.
- 45

- Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral se pueden presentar como unidades diferenciadas tales como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o batidos comestibles; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.
- 50

Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o una cápsula, el componente de fármaco activo se puede combinar con un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable no tóxico, oral, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos adecuados para su incorporación en comprimidos o cápsulas se pueden preparar reduciendo el compuesto hasta un tamaño fino adecuado (por ejemplo, por micronización) y mezclando con un vehículo farmacéutico preparado de forma similar tal como un carbohidrato comestible, por ejemplo, almidón o manitol. También puede haber agentes aromatizantes, conservantes, dispersantes y colorantes.

Las cápsulas se pueden fabricar preparando una mezcla en polvo, como se ha descrito anteriormente, y llenando envolturas de gelatina formadas. Se pueden añadir deslizantes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol sólido a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado. También se puede añadir un agente disgregante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiera la cápsula.

Además, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar en la mezcla aglutinantes, deslizantes, lubricantes, agentes edulcorantes, aromatizantes, agentes disgregantes y agentes colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o aplastando, añadiendo un lubricante y disgregante, y prensando en comprimidos. Las mezclas en polvo se preparan mezclando el compuesto, convenientemente triturado, con un diluyente o una base como se ha descrito anteriormente, y opcionalmente, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de la disolución tal como parafina, un acelerador de la resorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo se puede granular por humectación con un aglutinante tal como jarabe, pasta de almidón, mucílago de goma arábiga o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos, y mediante presión a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla en polvo se puede procesar a través de la máquina de comprimidos, produciéndose bloques formados imperfectamente que se rompen en gránulos. Los gránulos se pueden lubricar para evitar que se peguen a los troqueles que forman los comprimidos por medio de la adición de ácido esteárico, una sal estearato, talco o aceite mineral. A continuación, la mezcla lubricada se comprime en comprimidos. Los compuestos de la presente invención también se pueden combinar con un vehículo inerte fluido y comprimirse en comprimidos directamente sin pasar por las etapas de granulación o trituración. Se puede proporcionar un recubrimiento protector transparente u opaco que esté constituido por una capa sellante de goma laca, un recubrimiento de azúcar o un material polimérico y un recubrimiento pulido de cera. Se pueden añadir colorantes a estos recubrimientos para distinguir las diferentes dosis unitarias.

Los fluidos orales tales como solución, jarabes y elixires se pueden preparar en forma de dosificación unitaria de manera que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes se pueden preparar disolviendo el compuesto en una solución acuosa aromatizada de forma adecuada, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular dispersando el compuesto en un vehículo no tóxico. También se pueden añadir solubilizantes y emulsionantes tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos de sabor tales como aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares.

Cuando sea apropiado, las composiciones farmacéuticas unitarias para la administración oral pueden estar microencapsuladas. La formulación también se puede preparar para prolongar o sostener la liberación como, por ejemplo, recubriendo o embebiendo material particulado en polímeros, cera o similares.

Los compuestos de la fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también se pueden administrar en forma de sistemas de liberación de liposomas tales como pequeñas vesículas unilamelares, grandes vesículas unilamelares y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de una variedad de fosfolípidos tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica se pueden formular en forma de pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, espumas, pulverizadores, aerosoles o aceites. Tales composiciones farmacéuticas pueden incluir aditivos convencionales que incluyen, pero no se limitan a, conservantes, disolventes para ayudar a la penetración del fármaco, co-disolventes, emolientes, propelentes, agentes modificadores de la viscosidad (agentes gelificantes), tensioactivos y vehículos. En una realización se proporciona una composición farmacéutica adaptada para administración tópica que comprende entre el 0,01% y el 10%, o entre el 0,01% y el 1% del compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en peso de la composición.

Para tratamientos del ojo u otros tejidos externos como, por ejemplo, la boca y la piel, las composiciones se aplican preferentemente en forma de una pomada, crema, gel o espuma pulverizada tópica. Cuando se formulan en una pomada, el principio activo se puede emplear bien con una base parafínica o una base de pomada miscible en agua. Como alternativa, el principio activo se puede formular en una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administraciones tópicas en el ojo incluyen colirios en los que el principio activo está disuelto o suspendido en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso.

Las formas de dosificación para la administración nasal o inhalada se pueden formular convenientemente en forma de aerosoles, soluciones, suspensiones, geles o polvos secos.

Para composiciones adecuadas y/o adaptadas para la administración inhalada, se prefiere que los compuestos de la fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos estén en una forma de tamaño de partícula reducido, por ejemplo, obtenida por micronización. El tamaño de partícula preferible del compuesto o de la sal de tamaño reducido (por ejemplo, micronizado) se define por un valor D50 de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 micrómetros (por ejemplo, medido usando difracción de láser).

Las formulaciones de aerosol, por ejemplo, para la administración inhalada pueden comprender una solución o suspensión fina de la sustancia activa en un disolvente acuoso o no acuoso farmacéuticamente aceptable. Las formulaciones en aerosol se pueden presentar en monodosis o multidosis en forma estéril en un recipiente sellado, que puede adoptar la forma de un cartucho o recambio para su uso con un dispositivo de atomización o un inhalador. Como alternativa, el recipiente sellado puede ser un dispositivo de dispensación unitaria tal como un inhalador nasal monodosis o un dispensador de aerosol dotado de una válvula dosificadora (inhalador de dosis medida) que está destinado a desecharse una vez agotado el contenido del recipiente.

Cuando la forma de dosificación comprende un dispensador de aerosol, este preferentemente contiene un propulsor adecuado a presión tal como aire comprimido, dióxido de carbono o un propulsor orgánico tal como un hidrofluorocarbono (HFC). Los propulsores de HFC adecuados incluyen 1, 1, 1, 2, 3, 3, 3 - heptafluoropropano y 1, 1, 1, 2 - tetrafluoroetano. Las formas de dosificación en aerosol también pueden adoptar la forma de un atomizador de bomba. El aerosol presurizado puede contener una solución o una suspensión del compuesto activo. Esto puede requerir la incorporación de excipientes adicionales, por ejemplo, codisolventes y/o tensioactivos para mejorar las características de dispersión y la homogeneidad de las formulaciones en suspensión. Las formulaciones en solución también pueden requerir la adición de codisolventes tales como etanol.

Para las composiciones farmacéuticas adecuadas y/o adaptadas para la administración inhalada, la composición farmacéutica puede ser una composición inhalable en polvo seco. Dicha composición puede comprender una base de polvo tal como lactosa, glucosa, trehalosa, manitol o almidón, el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo (preferentemente, en forma de tamaño de partícula reducido, por ejemplo, en forma micronizada) y opcionalmente un modificador del rendimiento tal como L-leucina u otro aminoácido y/o sales de metales del ácido esteárico tales como estearato de magnesio o de calcio. Preferentemente, la composición inhalable en polvo seco comprende una mezcla en polvo seco de lactosa, por ejemplo, lactosa monohidratada y el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo. Dichas composiciones se pueden administrar al paciente usando un dispositivo adecuado, tal como el dispositivo DISKUS®, comercializado por GlaxoSmithKline que se describe, por ejemplo, en el documento GB 2242134 A.

El compuesto de la fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden formular en forma de una formulación líquida para administrarse desde un dispensador de líquido, por ejemplo, un dispensador de líquido que tenga una boquilla o un orificio de dispensación a través del cual se dispense una dosis medida de la formulación líquida tras la aplicación de una fuerza aplicada por el usuario a un mecanismo de bomba del dispensador de líquido. Dichos dispensadores de líquido están generalmente provistos de un depósito de múltiples dosis medidas de la formulación líquida, siendo las dosis dispensadas tras accionamientos secuenciales de la bomba. La boquilla o el orificio dispensador pueden estar configurados para su inserción en los orificios nasales del usuario para la dispensación por pulverización de la formulación líquida en la cavidad nasal. En el documento WO-A2005/044354, se describe e ilustra un dispensador de líquido del tipo mencionado anteriormente.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo dependerá de un número de factores que incluyen, por ejemplo, la edad y el peso del animal, la afección exacta que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y la vía de administración, y finalmente estará al criterio del médico o veterinario asistente. En la composición farmacéutica, cada unidad de dosificación para la administración oral o parenteral contiene preferentemente de 0,01 a 3.000 mg, más preferentemente de 0,5 a 1.000 mg, de un compuesto de la fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, calculada como la base libre. Cada unidad de dosificación para la administración nasal o inhalada

contiene preferentemente de 0,001 a 50 mg, más preferentemente de 0,01 a 5 mg, de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculada como la base libre.

El compuesto farmacéuticamente aceptable de la fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden administrar en una dosis diaria (para un paciente adulto) de, por ejemplo, una dosis oral o parenteral de 0,01 mg a 3.000 mg al día o de 0,5 a 1.000 mg al día, o una dosis nasal o inhalada de 0,001 a 50 mg al día o de 0,01 a 5 mg al día, del compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculada como la base libre. Esta cantidad se puede administrar en una sola dosis al día o más habitualmente en un número (tal como dos, tres, cuatro, cinco o seis) de subdosis al día de modo que la dosis diaria total sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal del mismo, se puede determinar como una proporción de la cantidad eficaz del compuesto de la fórmula (I) *per se*.

El compuesto de la fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo se pueden emplear solos o en combinación con otros agentes terapéuticos. Por lo tanto, las terapias de combinación de acuerdo con la presente invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el uso de al menos otro agente farmacéuticamente activo. Preferentemente, las terapias de combinación de acuerdo con la presente invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos otro agente farmacéuticamente activo. El compuesto de la fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y el otro/s agente/s farmacéuticamente activo/s se pueden administrar juntos en una única composición farmacéutica o por separado y, cuando se administran por separado, esto puede ocurrir simultánea o secuencialmente en cualquier orden. Las cantidades del compuesto de la fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y el/los otro/s agente/s farmacéuticamente activo/s y los tiempos relativos de administración se seleccionarán con el fin de lograr el efecto terapéutico combinado deseado. Así pues, en un aspecto adicional, se proporciona una combinación que comprende un compuesto de la fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo y al menos otro agente farmacéuticamente activo. En una realización se proporciona un producto farmacéutico de combinación que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con uno o más otros agentes terapéuticamente activos.

Por lo tanto, en un aspecto, el compuesto y las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden usar en combinación con o incluir uno o más agentes terapéuticos distintos, por ejemplo, seleccionados de entre antibióticos, antivirales, glucocorticoides, antagonistas muscarínicos y agonistas beta-2 y análogos de la Vitamina D3..

Se apreciará que cuando el compuesto de la presente invención se administra en combinación con otros agentes terapéuticos administrados normalmente por inhalación o por vía intravenosa, oral o intranasal, la composición farmacéutica resultante se puede administrar por las mismas vías. Como alternativa, los componentes individuales de la composición se puede administrar por diferentes vías.

Una realización de la invención abarca combinaciones que comprenden uno o dos otros agentes terapéuticos.

Para un experto en la técnica, será evidente que, cuando sea apropiado, el/los otro/s ingredientes/s terapéutico/s se puede/n usar en forma de sales, por ejemplo, sales de metales alcalinos o aminas, o como sales de adición de ácidos o profármacos, o en forma de ésteres, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior, o en forma de solvatos, por ejemplo, hidratos, para optimizar la actividad y/o la estabilidad y/o las características físicas, tales como la solubilidad, del ingrediente terapéutico. También será evidente que, cuando sea apropiado, los ingredientes terapéuticos se pueden usar en forma ópticamente pura.

Las combinaciones mencionadas anteriormente se pueden presentar convenientemente para su uso en forma de una composición farmacéutica y, por lo tanto, las composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se ha definido anteriormente junto con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable representan un aspecto adicional de la invención.

Detalles experimentales generales

Todas las temperaturas referidas son en °C.

Los nombres de los siguientes compuestos se han obtenido usando un programa de denominación de compuestos "ACD Name Pro 6.02" o Chem Draw Ultra 12.0.

Abreviaturas

AcOH se refiere a ácido acético

BINAP se refiere a 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo

- BOC se refiere a terc-butiloxycarbonilo
- CV se refiere a volúmenes en columna
- DCM se refiere a diclorometano
- 1,2-DCE se refiere a 1,2-dicloroetano
- 5 DIC se refiere a Diisopropilcarbodiimida
- DIPEA se refiere a diisopropiletilamina
- DMAP se refiere a 4-dimetilaminopiridina
- DMSO se refiere a dimetilsulfóxido.
- DME se refiere a 1,2-dimetoxietanol
- 10 DMF se refiere a *N*, *N*-dimetilformamida
- Et₂O se refiere a éter dietílico
- EtOAc se refiere a acetato de etilo
- Fmoc se refiere a 9-fluorenilmetoxycarbonilo
- HATU se refiere a hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il) -N, N, N', N'-tetrametiluronio
- 15 HBTU se refiere a hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il) -N, n, N', N'-tetrametiluronio
- HPLC se refiere a cromatografía líquida de alto rendimiento
- IPA se refiere a propan-2-ol
- i-Pr₂O se refiere a éter di-isopropílico
- LiAlH₄ se refiere a hidruro de litio y aluminio
- 20 LCMS = cromatografía líquida / espectrometría de masas
- MDAP = autotprep dirigida por masas / HPLC dirigida por masas
- MeCN se refiere a acetonitrilo
- MeOH se refiere a metanol
- MgSO₄ se refiere a sulfato de magnesio
- 25 Pf se refiere a punto de fusión
- t.a. se refiere a temperatura ambiente
- TR = tiempo de retención
- Na₂SO₄ se refiere a sulfato de sodio
- TFA se refiere a ácido trifluoroacético
- 30 THF se refiere a tetrahidrofurano
- Metodología de la LCMS
- Procedimiento del formiato
- Condiciones de la CL
- 35 El análisis UPLC se realizó en una columna Acquity UPLC BEH C18 (DI de 50 mm x 2,1 mm, diámetro de empaquetamiento de 1,7 μm) a 40°C.
- Los disolventes empleados fueron:

A = solución al 0,1 % v/v de ácido fórmico en agua

B = solución al 0,1 % v/v de ácido fórmico en acetonitrilo

El gradiente empelado fue:

Tiempo (min)	Caudal (ml/min)	% de A	% de B
0	1	99	1
1,5	1	3	97
1,9	1	3	97
2,0	1	0	100

La detección UV fue una señal sumada de la longitud de onda de 210 nm a 350 nm.

Condiciones de la EM

EM : Waters ZQ

10 Modo de ionización: Electronebulización positiva y negativa con exploración alterna

Intervalo de exploración: 100 a 1.000 AMU

Tiempo de exploración: 0,27 segundos

Espera entre exploraciones: 0,10 segundos.

Metodología de MDAP

15 Modificador del procedimiento del formiato

Condiciones de la CL

El análisis HPLC se realizó bien en una columna Sunfire C18 (DI de 100 mm x 19 mm, DI de empaquetamiento de 30 1,5 µm) o en una columna Sunfire C18 (150 mm x 30 mm, DI de empaquetamiento de 1,5 µm) a temperatura ambiente.

20 Los disolventes empleados fueron:

A = solución al 0,1 % v/v de ácido fórmico en agua

B = solución al 0,1 % v/v de ácido fórmico en acetonitrilo

25 Ejecutado como un gradiente bien durante 15 o 25 minutos (ejecución ampliada) con un caudal de 20 ml/ml (100 mm x 19 mm, DI de empaquetamiento de 5 µm) o 40 ml/min (150 mm x 30 mm, DI de empaquetamiento de 5 µm).

La detección UV fue una señal sumada de la longitud de onda de 210 nm a 350 nm.

Condiciones de la EM

EM : Waters ZQ

Modo de ionización: Electronebulización positiva y negativa con exploración alterna

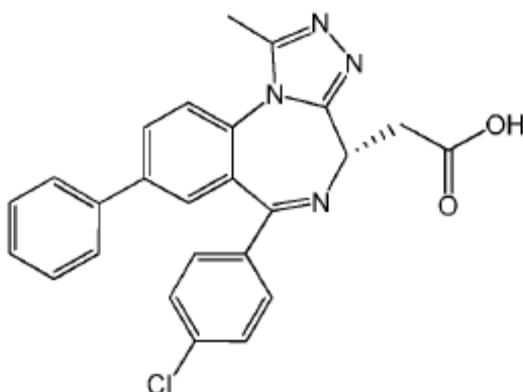
30 Intervalo de exploración: 100 a 1.000 AMU

Tiempo de exploración: 0,50 segundos

Espera entre exploraciones: 0,20 segundos.

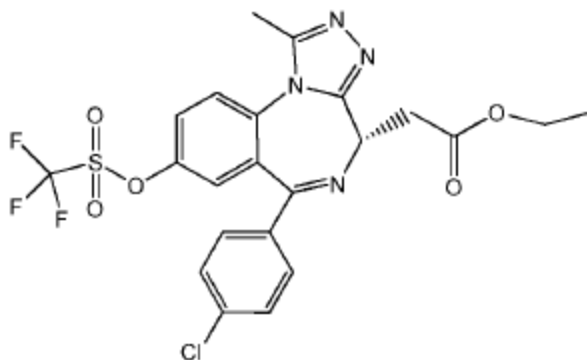
35 En los siguientes procedimientos, después de cada material de partida, por lo general, se proporciona una referencia numérica de un producto intermedio. Esto se proporciona únicamente para ayudar al químico experto. El material de partida puede no haberse preparado necesariamente del lote de referencia.

Intermedio 1: Ácido [(4S) -6- (4-clorofenil) -1-metil-8-fenil-4H- [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] benzodiazepin-4-il] acético



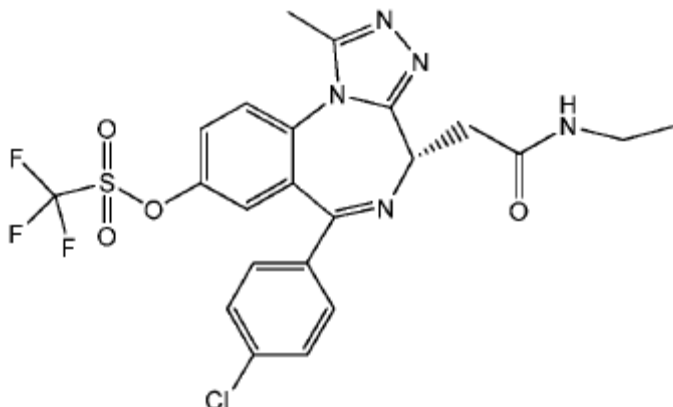
Se añadió carbonato de sodio (35,8 mg), ácido fenilborónico (22,5 mg) y cloruro de bis (trifenilfosfina) paladio (II) (10,8 mg) a un vial de microondas de 2 - 5 ml. Se añadió al vial de microondas una solución de ((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-[[trifluorometil] sulfonil] oxi)-4H [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] benzodiazepin-4-il) acetato de etilo (para una preparación véase el Intermedio 2) (83,4 mg) en DME (3 ml) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 90 min (microondas). Se añadió acetato de etilo (2 ml) y la fase acuosa se separó y se acidificó con ácido acético glacial. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml) y la fase orgánica se secó y el disolvente se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía (metanol al 0% - 10%: DCM) para dar ácido [(4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-fenil-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] benzodiazepin-4-il) acético en forma de un aceite blanco (30,1 mg), que se usó sin purificación adicional en la reacción posterior. LCMS (formiato): MH^+ 443 / 445, TR 1,09 min.

Intermedio 2: ((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-[[trifluorometil] sulfonil] oxi)-4H [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] benzodiazepin-4-il)acetato de etilo



Se disolvió [(4S)-6-(4-clorofenil)-8-hidroxi-1-metil-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] benzodiazepin-4-il) acetato de etilo (508 mg, para una preparación véase el Intermedio 8) en DCM (30 ml). Se añadió piridina (500 µl) y la mezcla de reacción se agitó y se enfrió en baño de hielo. Se añadió anhídrido triflico (251 µl) lentamente. Después de la adición la mezcla de se agitó en el baño de hielo durante 2,5 h. El disolvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía (metanol al 0%-5%: DCM) para dar ((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-[[trifluorometil] sulfonil] oxi)-4H [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] benzodiazepin-4-il) acetato de etilo (295 mg) en forma de un aceite naranja y ((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-[[trifluorometil] sulfonil] oxi)-4H [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] benzodiazepin-4-il) acetato de etilo más impuro. El material impuro se sometió a cromatografía (metanol al 0%-5%: DCM) para dar ((4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-[[trifluorometil] sulfonil] oxi)-4H [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] benzodiazepin-4-il) acetato de etilo puro (88 mg) en forma de un sólido blanco. LCMS (formiato): MH^+ 543 / 545, TR 1,22 min

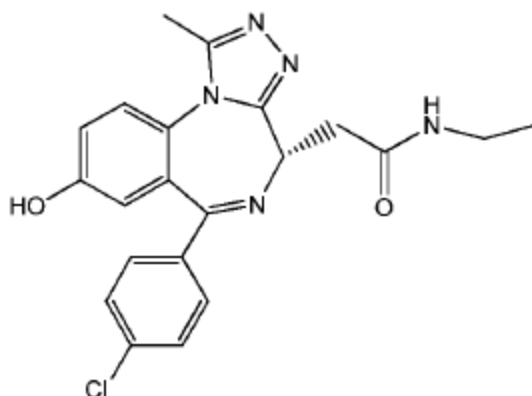
Intermedio 3: (4S)-6-(4-clorofenil)-4-[2-(etilamino)-2-oxoetil]-1-metil-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] benzodiazepin-8-iltrifluorometanosulfonato



Se disolvió 2-[(4S)-6-(4-clorofenil)-8-hidroxi-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-4-il]-N-etilacetamida (para una preparación véase el Intermedio 4) (104,2 mg) en DCM (10 ml). Se añadió DIPEA (53 µl) y N-fenilbis(trifluorometanosulfonamida) (100 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h. El disolvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía (metanol al 0%-5%: DCM) para dar (4S)-6-(4-clorofenil)-4-[2-(etilamino)-2-oxoetil]-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-8-ilotrifluorometansulfonato en forma de un sólido vítreo blanco (130 mg).

LCMS (formiato): MH^+ 542 / 544, TR 1,10 min.

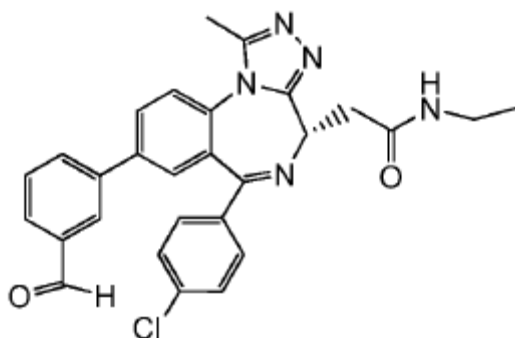
Intermedio 4: 2 - [(4S)-6-(4-clorofenil)-8-hidroxi-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-4-il]-N-etilacetamida



Se disolvió 2-[(4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(metiloxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-4-il]-N-etilacetamida (que se puede preparar, por ejemplo, por reacción del compuesto de referencia H con etilamina) (0,424 g) en DCM (8 ml) y se enfrió a -78°C. Una solución de tribromuro de boro (0,945 ml) en DCM (2 ml) se añadió lentamente a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a -78°C durante 35 min en atmósfera de nitrógeno y luego a temperatura ambiente durante 2,5 h. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución de etanol (1 ml) en DCM (5 ml) gota a gota. El disolvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía (metanol al 0% - 10%: DCM) para dar 2 - [(4S)-6-(4-clorofenil)-8-hidroxi-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-4-il]-N-etilacetamida en forma de un sólido amarillo. La fase acuosa se pasó a través de una columna Biotage 103 pre-equilibrada, el contenido orgánico se eluyó con metanol y la solución metanólica se evaporó para dar una cantidad adicional de 2 - [(4S)-6-(4-clorofenil)-8-hidroxi-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-4-il]-N-etilacetamida en forma de un sólido amarillo (rendimiento total de 271,3 mg).

LCMS (formiato): MH^+ 410 / 412, TR 0,76 min

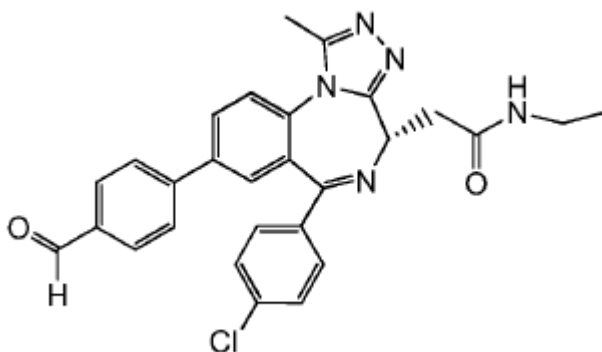
Intermedio 5: (S)-2-(6-(4-clorofenil)-8-(3-formilfenil)-1-metil-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-4-il)-N-etilacetamida



Se añadió trifluorometanosulfonato de (S)-6-(4-Clorofenil)-4-(2-(etilamino)-2-oxoetil)-1-metil-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-8-ilo (para una preparación véase el Intermedio 3) (500 mg), carbonato de potasio (638 mg), ácido 3-formilfenilborónico (166 mg) y cloruro bis (trifenilfosfina) paladio (II) (64,8 mg) a un vial de microondas de 20 ml. Se añadió etanol (9 ml) y tolueno (9 ml) al vial y la mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 20 min (microondas). La mezcla de reacción se filtró a través de Celite™ y el lecho del filtro se lavó con etanol. El disolvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía (metanol al 0% - 10%: DCM) para dar (S) -2- (6- (4-clorofenil) - 8- (3-formilfenil) -1-metil-4H-benzo [f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-4-il) -N-etilacetamida en forma de un sólido marrón claro (287 mg).

LCMS (formiato): MH^+ 498 / 500, TR 0,99 min.

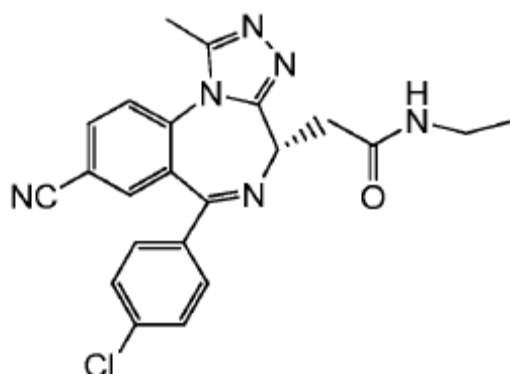
Intermedio 6: (S)-2-(6-(4-Clorofenil)-8-(4-formilfenil)-1-metil-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-4-il) -N-etilacetamida



Se añadió trifluorometanosulfonato de (S)-6-(4-Clorofenil)-4-(2-(etilamino)-2-oxoetil)-1-metil-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-8-ilo (para una preparación véase el Intermedio 3) (500 mg), ácido 4-formilfenilborónico (166 mg), carbonato de potasio (638 mg) y cloruro bis (trifenilfosfina) paladio (II) (64,8 mg) a un vial de microondas de 20 ml. Se añadió etanol (9 ml) y tolueno (9 ml) al vial. La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 120°C durante 20 min. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite™ y el lecho del filtro se lavó con etanol. El disolvente se evaporó, y el residuo se sometió a cromatografía (metanol al 0% - 5%: DCM) para dar (S) -2- (6- (4-clorofenil) - 8- (4-formilfenil) -1-metil-4H-benzo [f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-4-il) -N-etilacetamida (327 mg) en forma de un sólido marrón.

LCMS (formiato): MH^+ 498 / 500, TR 0,98 min.

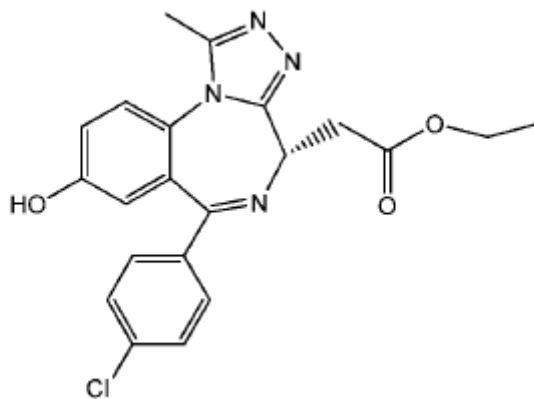
Intermedio 7: (S) -2- (6- (4-clorofenil) -8-ciano-1-metil-4H-benzo [f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1, 4] diazepin-4-il) -N-etilacetamida



Se desgasificó DMF (4 ml) durante 20 minutos. Se añadió trifluorometanosulfonato de (S)-6-(4-clorofenil)-4-(2-(etilamino)-2-oxoetil)-1-metil-4H-benzo [f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-8-ilo (para una preparación véase el Intermedio 3) (250 mg), cianuro de zinc (54,2 mg) y tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0) (53,3 mg) a un vial de microondas de 2 - 5 ml. Se añadió el DMF desgasificado (4 ml) y la reacción se calentó a 140°C durante 2 h (microondas). La mezcla de reacción se filtró a través de Celite™ y el lecho del filtro se lavó con acetato de etilo. El filtrado se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml). Los orgánicos se secaron y el disolvente se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía (metanol al 0% - 5%: DCM) y se trituró con dietil éter para dar (S)-2-(6-(4-Clorofenil)-8-ciano-1-metil-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-4-il)-N-etilacetamida (73,5 mg) en forma de un sólido blanco.

LCMS (formiato): MH^+ 419 / 421, TR 0,86 min

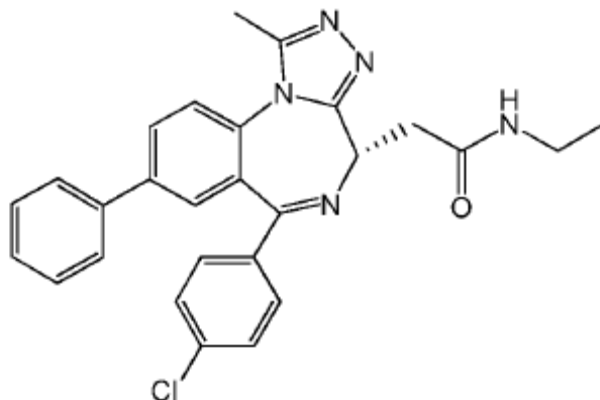
Intermedio 8: [(4S)-6-(4-clorofenil)-8-hidroxi-1-metil-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] benzodiazepin-4 -il] acetato de etilo



Se disolvió ácido [(4S)-6-(4-Clorofenil)-1-metil-8-(metiloxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-4-il]acético (1,2 g) en DCM (30 ml) y se enfrió a -78°C. Una solución de tribromuro de boro (2,86 ml) en DCM (6 ml) se añadió a la mezcla lentamente. La reacción se agitó a -78°C durante 25 min y después a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se inactivó mediante la adición gota a gota de una solución de etanol (6 ml) en DCM (30 ml). El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en etanol (20 ml). Se añadió ácido sulfúrico concentrado (1 ml) y la mezcla se mantuvo a reflujo durante 3,5 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo (45 ml). La solución se lavó con agua (2 x 30 ml) y después con salmuera (10 ml), la fase orgánica se secó y el disolvente se evaporó para dar [(4S)-6-(4-clorofenil)-8-hidroxi-1-metil-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] benzodiazepin-4-il] acetato de etilo (519 mg) en forma de un sólido amarillo, que se usó sin purificación adicional en la reacción posterior.

LCMS (formiato): MH^+ 411 / 413, TR 0,90 min

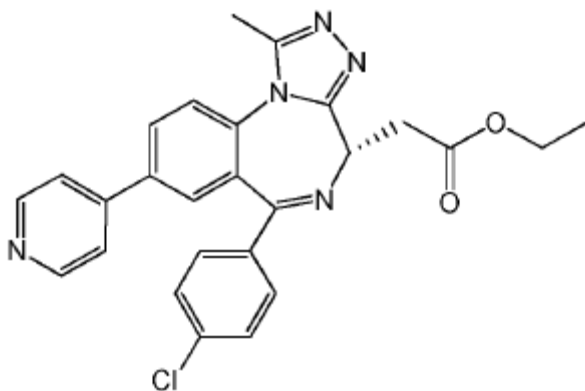
Ejemplo 1: 2-[(4S)-6-(4-Clorofenil)-1-metil-8-fenil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-4-il]-N-etilacetamida



Se disolvió ácido [(4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-fenil-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] benzodiazepin-4- il] acético (para una preparación véase el Intermedio 1) (29 mg) en DMF (2 ml). Se añadió DIPEA (23 μ l), HATU (29,9 mg) y clorhidrato de etilamina (10,68 mg) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y se lavó con solución saturada de hidrogenocarbonato (5 ml). La fase orgánica se lavó con agua (5 ml) y salmuera (5 ml). La fase orgánica se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se sometió a cromatografía (metanol al 0% - 5%: DCM) y luego se purificó adicionalmente por MDAP (modificador de formiato) para dar 2-[(4S)-6-(4-Clorofenil)-1-metil-8-fenil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-4-il]-N-etilacetamida (7,5 mg) en forma de un aceite blanco.

LCMS (formiato): MH^+ 470 / 472, TR 1,10 min

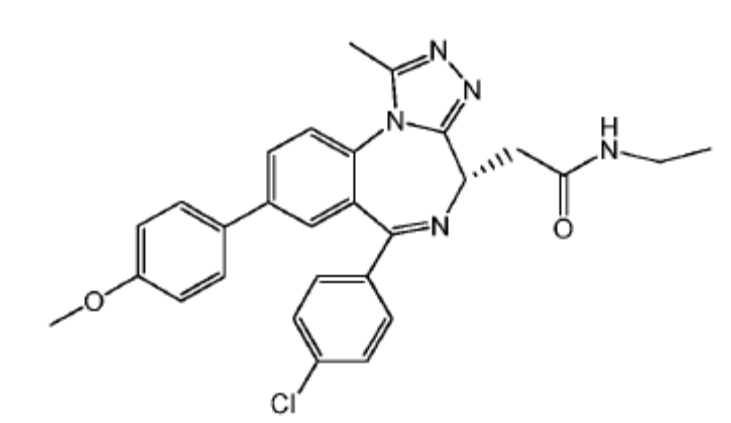
Ejemplo 2: [(4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(4-piridinil)-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] benzodiazepina 4-il] acetato de etilo



Se añadió carbonato de sodio (66,3 mg), ácido 4-piridinilborónico (22,5 mg) y cloruro de bis (trifenilfosfina) paladio (II) (19,1 mg) a un vial de microondas de 2 - 5 ml. Una solución de [(4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-[[trifluorometil] sulfonil] oxi]-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] benzodiazepin-4-il] acetato de etilo (para una preparación véase el Intermedio 2) (147,5 mg) en DME (3 ml) y agua (1 ml) se añadió al vial de microondas. La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 90 minutos (microondas). Se añadió acetato de etilo (2 ml) y la fase acuosa se separó y se acidificó con ácido acético glacial. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml), las fracciones orgánicas se secaron y el disolvente se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía (metanol al 0% - 10%: DCM) y luego se purificó adicionalmente por MDAP (modificador de formiato) para dar [(4S)-6-(4-Clorofenil)-1-metil-8-(4-pyridinil)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-4-il]acetato de etilo en forma de un sólido blanco (5,5 mg).

LCMS (formiato): MH^+ 472 / 474, TR 0,79 min

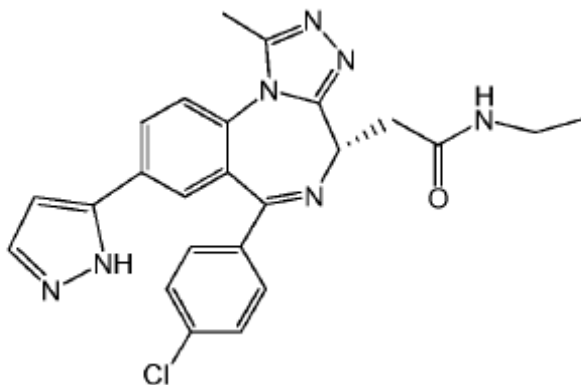
Ejemplo 3: 2-[(4S)-6-(4-Clorofenil)-1-metil-8-[4-(metiloxi)fenil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-4-il]-N-etilacetamida



Se añadió ácido 4-metoxibencenoborónico (50,5 mg), carbonato de sodio (64,5 mg) y cloruro de bis (trifenilfosfina) paladio (II) (19,4 mg) a un vial de microondas de 2 - 5 ml. Se añadió una solución de trifluorometanosulfonato de (4S) -6- (4-clorofenil) -4- [2- (etilamino) -2-oxoetil] -1-metil-4H- [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] benzodiazepin-8-ilo (para una preparación véase el Intermedio 3) (150 mg) en DME (3 ml) y agua (1 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 20 min (microondas). La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó y el disolvente se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía (metanol al 0% - 5%: DCM) para dar 2 - {(4S) -6- (4-clorofenil) -1-metil-8- [4- (metiloxi) fenil] -4H [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] benzodiazepin-4-il} -N-etilacetamida en forma de un sólido marrón claro (84 mg).

LCMS (formiato): MH^+ 500 / 502, TR 1,08 min.

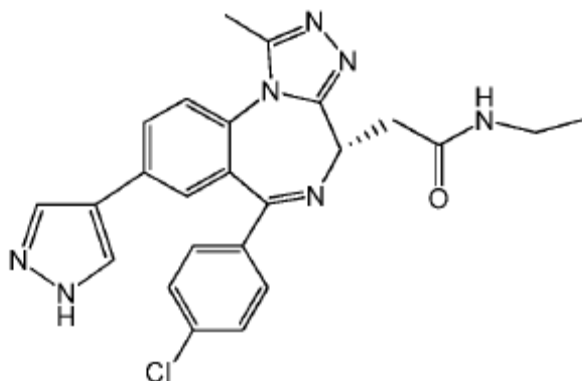
Ejemplo 4: 2 - [(4S) -6- (4-clorofenil) -1-metil-8- (1H-pirazol-5-yl) -4H [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] benzodiazepina 4-il] -N-etilacetamida



Se añadió carbonato de sodio (43,0 mg), ácido 1 H-pirazol-5-borónico (24,8 mg) y cloruro de bis (trifenilfosfina) paladio (II) (13,0 mg) a un vial de microondas de 2 - 5 ml. Se añadió una solución de trifluorometanosulfonato de (4S) -6- (4-clorofenil) -4- [2- (etilamino) -2-oxoetil] -1-metil-4H- [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] benzodiazepin-8-ilo (para una preparación véase el Intermedio 3) (100 mg) en DME (3 ml) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 30 min (microondas). Se añadió acetato de etilo (2 ml) y la fase acuosa se separó. La fase orgánica se secó y el disolvente se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía (metanol al 0% - 5%: DCM) y el producto se purificó adicionalmente por MDAP (modificador de formiato). La goma resultante se cargó en una columna SCX-2 de 1 g y se lavó con amoníaco en metanol (2 M) para dar 2-[(4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(1H-pirazol-5-il)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-4-il] -N-etilacetamida en forma un aceite marrón (15,6 mg).

LCMS (formiato): MH^+ 460 / 462, TR 0,80 min

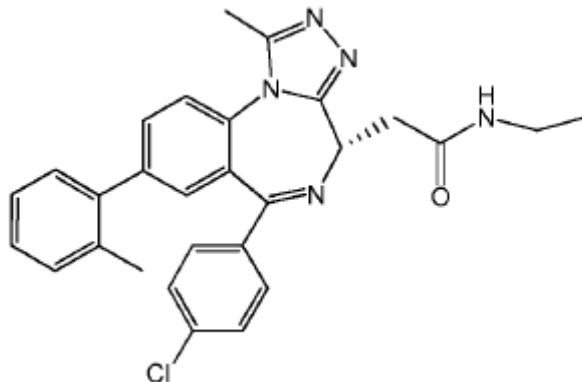
Ejemplo 5: 2 - [(4S) -6- (4-clorofenil) -1-metil-8- (1H-pirazol-4-il) -4H [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] benzodiazepina 4-il] -N-etilacetamida



Se añadió carbonato de sodio (43,0 mg), ácido 1 H-pirazol-4-borónico (24,8 mg) y cloruro de bis (trifenilfosfina) paladio (II) (13,0 mg) a un vial de microondas de 2 - 5 ml. Se añadió una solución de trifluorometanosulfonato de (4S) -6- (4-clorofenil) -4- [2- (etilamino) -2-oxoetil] - 1-metil-4H- [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] benzodiazepin-8-ilo (100 mg, intermedio 3) en DME (3 ml) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 30 min (microondas). Se añadió acetato de etilo (2 ml) y se separó la fase acuosa. La fase orgánica se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por MDAP (modificador de formiato). El producto se cargó en una columna SCX-2 de 1 g en metanol y se eluyó con amoniaco en metanol (2 M) para dar 2 - [(4S) -6- (4-clorofenil) -1-metil-8- (1H-pirazol-4-il) -4H [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] benzodiazepin-4-il] -N-etilacetamida en forma de un aceite blanco (6,1 mg).

LCMS (formiato): MH^+ 460 / 462, TR 0,79 min

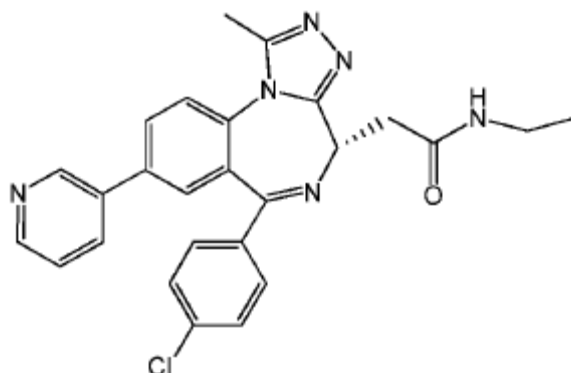
Ejemplo 6: 2 - [(4S) -6- (4-clorofenil) -1-metil-8- (2-metilfenil) -4H [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1, 4] benzodiazepina4-il] -N-etilacetamida



Se añadió ácido o-tolilborónico (30,1 mg), carbonato de sodio (43,0 mg) y cloruro de bis (trifenilfosfina) paladio (II) (12,95 mg) a un vial de microondas de 2 - 5 ml. Se añadió una solución de trifluorometanosulfonato de (4S) -6- (4-clorofenil) -4- [2- (etilamino) -2-oxoetil] - 1-metil-4H- [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] benzodiazepin-8-ilo (para una preparación véase el Intermedio 3) (100 mg) en DME (3 ml) y agua (1 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 20 min (microondas) y luego a 120°C durante 30 min adicionales (microondas). Se añadió cloruro de bis (trifenilfosfina) paladio (II) (12,7 mg) y la mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 30 min (microondas). La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se sometió a cromatografía (metanol al 0% - 5%: DCM). La mezcla resultante se volvió a purificar por MDAP (modificador de formiato) para dar 2 - [(4S) -6- (4-clorofenil) -1-metil-8- (2-metilfenil) - 4H- [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] benzodiazepin-4-il] -N-etilacetamida en forma de un aceite blanco (16,8 mg).

LCMS (formiato): MH^+ 484 / 486, TR 1,14 min.

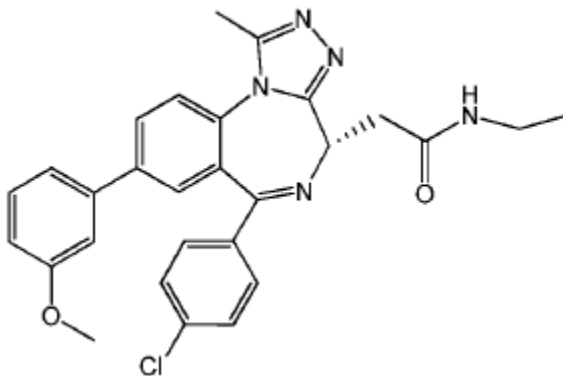
Ejemplo 7: 2 - [(4S) -6- (4-clorofenil) -1-metil-8- (3-piridinil) -4H [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1, 4] benzodiazepin-4-il] -N-etilacetamida



Se añadió ácido 3-piridinilborónico (27,2 mg), carbonato de sodio (43,0 mg) y cloruro de bis (trifenilfosfina) paladio (II) (12,95 mg) a un vial de microondas de 2 - 5 ml. Se añadió una solución de trifluorometanosulfonato de (4S) -6-(4-clorofenil) -4- [2- (etilamino) -2-oxoetil] - 1-metil-4H- [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] benzodiazepin-8-ilo (para una preparación véase el Intermedio 3) (100 mg) en DME (3 ml) y agua (1 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 20 min (microondas). La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se sometió a cromatografía (metanol al 0% - 10%: DCM) y el producto se purificó adicionalmente por MDAP (modificador de formiato) para dar 2-[(4S)-6-(4-Clorofenil)-1-metil-8-(3-pyridinil)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-4-il]-N-etilacetamida en forma de un aceite blanco (11,9 mg).

LCMS (formiato): MH^+ 471 / 473, TR 0,73 min

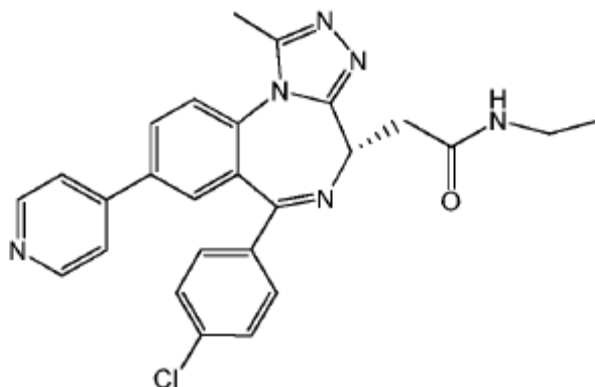
Ejemplo 8: (S)-2-(6-(4-Clorofenil)-8-(3-metoxifenil)-1-metil-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-4-il)-N-etilacetamida.



Se añadió trifluorometanosulfonato de (S)-6-(4-Clorofenil)-4-(2-(etilamino)-2-oxoetil)-1-metil-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-8-ilo (para una preparación véase el Intermedio 3) (100 mg), cloruro de bis (trifenilfosfina) paladio (II) (12,95 mg), carbonato de potasio (128 mg) y ácido 3-metoxifenilborónico (33,6 mg) a un vial de microondas de 2-5 ml. Se añadió tolueno (2 ml) y etanol (2 ml) al vial y la mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 20 minutos (microondas). La mezcla de reacción se filtró a través de Celite™ y el lecho del filtro se lavó con etanol. El disolvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía (metanol al 0% - 5%: DCM), se trituró con dietil éter y se secó en un desecador de vacío a 40°C durante toda la noche para dar (S) -2- (6- (4-clorofenil) -8- (3-metoxifenil) - 1-metil-4H-benzo [f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-4-il) -N-etilacetamida en forma de un sólido de color crema (59,6 mg).

LCMS (formiato): MH^+ 500 / 502, TR 1,09 min

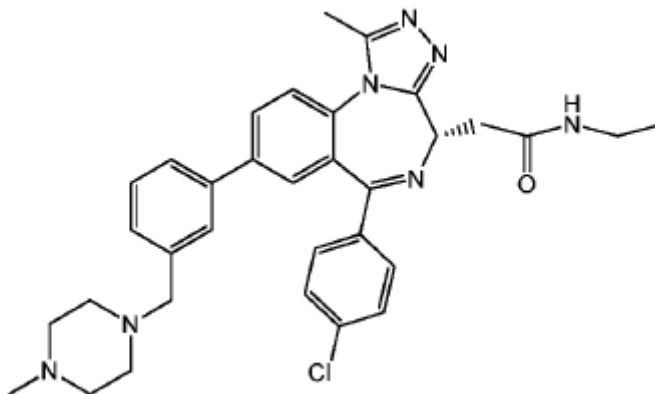
Ejemplo 9: (S)-2-(6-(4-Clorofenil)-1-metil-8-(pyridin-4-il)-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-4-il)-N-etilacetamida



Se añadió trifluorometanosulfonato de (S)-6-(4-Clorofenil)-4-(2-(etilamino)-2-oxoetil)-1-metil-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-8-ilo (para una preparación véase el Intermedio 3) (100 mg), cloruro de bis (trifenilfosfina) paladio (II) (12,95 mg), carbonato de potasio (128 mg) y ácido 4-piridinborónico (27,2 mg) a un vial de microondas de 2 - 5 ml. Se añadió tolueno (2 ml) y etanol (2 ml) al vial y la mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 20 minutos (microondas). La mezcla de reacción se filtró a través de Celite™ y el lecho del filtro se lavó con etanol. El disolvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía (metanol al 0% - 5%: DCM), se trituró con éter dietílico y se secó en un desecador de vacío a 40°C durante toda la noche para dar el producto en forma de un sólido de color crema. (S) -2- (6- (4-clorofenil) -1-metil-8- (piridin-4-il) 4H-benzo [f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-4-il) -N-etilacetamida (51,7 mg).

LCMS (formiato): MH^+ 471 / 473, TR 0,67 min

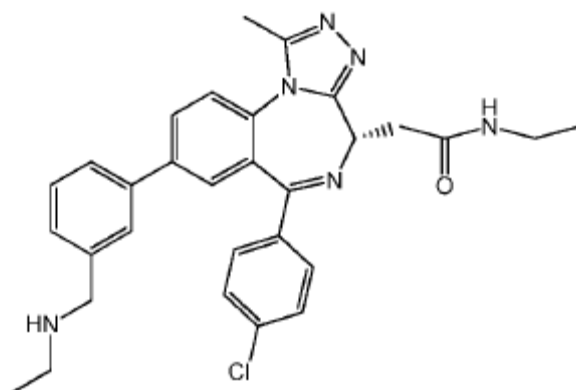
Ejemplo 10: (S) -2- (6- (4-clorofenil) -1-metil-8- (3 - ((4-metilpiperazin-1-il) metil) fenil) 4H-benzo [f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-4-il) -N-etilacetamida



Se disolvió (S)-2-(6-(4-Clorofenil)-8-(3-formilfenil)-1-metil-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-4-il)-N-etilacetamida (para una preparación véase el Intermedio 5) (75 mg) en DCM (5 ml). Se añadió 1-metilpiperazina (25 μ l) y ácido acético (8,62 μ l) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (160 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, bajo nitrógeno, durante toda la noche. Se añadió solución saturada de hidrogenocarbonato sódico de (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. La fase orgánica se separó y la solución saturada de hidrogenocarbonato sódico se extrajo con DCM (10 ml). Los extractos de DCM se combinaron, se secaron y el disolvente se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía (metanol al 0% - 15%: DCM), se trituró con dietil éter y se secó en un desecador de vacío a 40°C durante todo el fin de semana para dar (S) -2- (6- (4-clorofenil) -1-metil-8-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-4-il)-N-etilacetamida (49,2 mg) en forma de un sólido blanco.

LCMS (formiato): MH^+ 582/584, TR 0,77 min

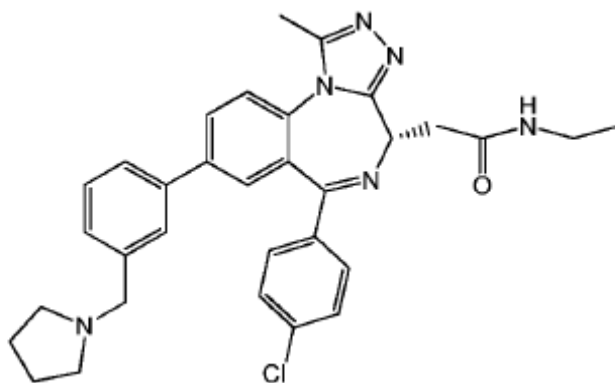
Ejemplo 11: (S) -2- (6- (4-clorofenil) -8- (3 - ((etilamino) metil) fenil) -1-metil-4H-benzo [f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-4-il) -N-etilacetamida



Se disolvió (S)-2-(6-(4-Clorofenil)-8-(3-formilfenil)-1-metil-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-4-il)-N-etilacetamida (para una preparación véase el Intermedio 5) (75 mg) en DCM (5 ml). Se añadió clorhidrato de etilamina (18,42 mg) y ácido acético (8,62 μ l) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (160 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, bajo nitrógeno, durante toda la noche. Se añadió solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. La fase orgánica se separó y la solución saturada de hidrogenocarbonato sódico se extrajo con DCM (10 ml). Los extractos de DCM se combinaron, se secaron y el disolvente se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía (metanol al 0% - 15%: DCM) y se trituró con éter dietílico. El sólido se secó en un desecador de vacío a 40°C durante todo el fin de semana para dar (S)-2-(6-(4-Clorofenil)-8-(3-((etilamino)metil)fenil)-1-metil-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-4-il) -N-etilacetamida (52,4 mg) en forma de un sólido blanco.

LCMS (formiato): MH^+ 527, TR 0,75 min

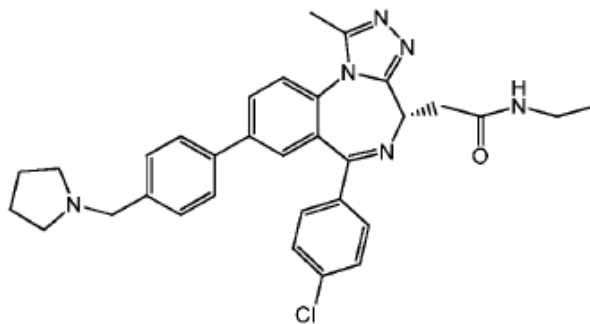
Ejemplo 12: (S) -2- (6- (4-clorofenil) -1-metil-8- (3- (pirrolidin-1-ilmetil) fenil) 4H-benzo [f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-4-il) -N-etilacetamida



Se disolvió (S)-2-(6-(4-Clorofenil)-8-(3-formilfenil)-1-metil-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-4-il)-N-etilacetamida (para una preparación véase el Intermedio 5) (95 mg) en DCM (5 ml). Se añadió pirrolidina (24 μ l) y ácido acético (8,62 μ l) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (202 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, bajo nitrógeno, durante toda la noche. Se añadió solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. La fase orgánica se separó y la solución saturada de hidrogenocarbonato sódico se extrajo con DCM (10 ml). Los extractos de DCM se combinaron, se secaron y el disolvente se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía (metanol al 0% - 15%: DCM), se trituró con dietil éter y se secó en un desecador de vacío a 40°C durante todo el fin de semana para dar (S) -2- (6- (4-clorofenil) - 1-metil-8-(3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-4-il)-N-etilacetamida (71.7 mg) en forma de un sólido blanco.

LCMS (formiato): MH^+ 553 / 555, TR 0,76 min

Ejemplo 13: (S) -2- (6- (4-clorofenil) -1-metil-8- (4- (pirrolidin-1-ilmetil) fenil) 4H-benzo [f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazepin-4-il) -N-etilacetamida

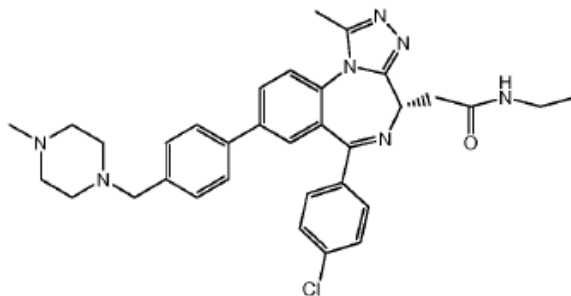


Se disolvió (S)-2-(6-(4-Clorofenil)-8-(4-formilfenil)-1-metil-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-4-il)-N-etilacetamida (para una preparación véase el Intermedio 6) (75 mg) en DCM (5 ml). Se añadió pirrolidina (19 µl) y ácido acético (8,62 µl) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (160 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, bajo nitrógeno, durante toda la noche. Se añadió solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. La fase orgánica se separó y la solución saturada de hidrogenocarbonato sódico se extrajo con DCM (10 ml). Los extractos de DCM se combinaron, se secaron y el disolvente se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía (metanol al 0% - 15%: DCM), se trituró con éter dietílico y se secó en un desecador de vacío a 40°C durante toda la noche para dar (S)-2-(6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-4-il)-N-etilacetamida (59,2 mg) en forma de un sólido blanco.

LCMS (formiato): MH^+ 553, TR 0,69 min

RMN (D_6 -DMSO): δ H 8,25 (1H, t), 8,10 (1 H, dd), 7,94 (1H, d), 7,65 (2H, d), 7,62 (1 H, d), 7,55 (2H, d), 7,49 (2H, d), 7,40 (2H, d), 4,55 (1 H, m), 3,62 (2H, sa), 3,29 - 3,07 (4H, m), 2,61 (3H, s), 2,45 (4H, sa), 1,70 (4H, sa), 1,07 (3H, t).

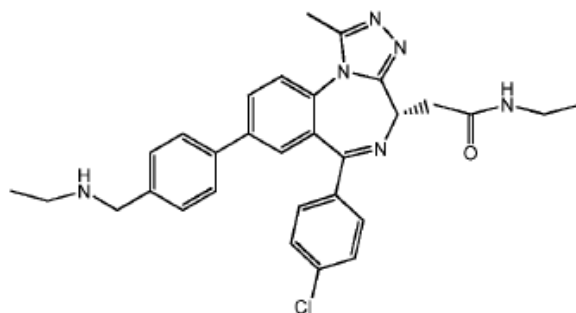
Ejemplo 14: (S)-2-(6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(4-((4-metilpiperazin-1-il) metil) fenil)-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-4-il)-N-etilacetamida



Se disolvió (S)-2-(6-(4-Clorofenil)-8-(4-formilfenil)-1-metil-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-4-il)-N-etilacetamida (para una preparación véase el Intermedio 6) (90 mg) en DCM (5 ml). Se añadió 1-metilpiperazina (30 µl) y ácido acético (10,35 µl) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (192 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, bajo nitrógeno, durante todo el fin de semana. Se añadió solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. La fase orgánica se separó y la solución saturada de hidrogenocarbonato sódico se extrajo con DCM (10 ml). Los extractos de DCM se combinaron, se secaron y el disolvente se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía (metanol al 0% - 15%: DCM), se trituró con dietil éter y se secó en un desecador de vacío a 40°C durante toda la noche para dar (S)-2-(6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-4-il)-N-etilacetamida (66,5 mg) en forma de un sólido blanco.

LCMS (formiato): MH^+ 582, TR 0,65 min

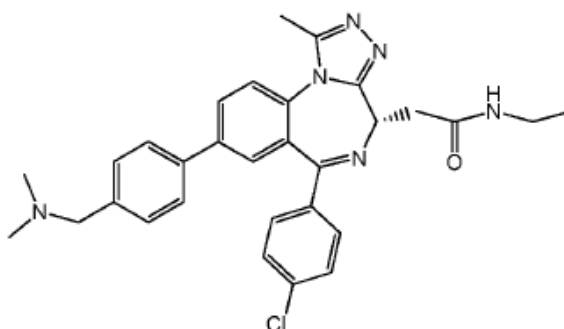
Ejemplo 15: (S)-2-(6-(4-clorofenil)-8-(4-((etilamino) metil) fenil)-1-metil-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-4-il)-N-etilacetamida



Se disolvió (S)-2-(6-(4-Clorofenil)-8-(4-formilfenil)-1-metil-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-4-il)-N-etilacetamida (para una preparación véase el Intermedio 6) (75 mg) en DCM (5 ml). Se añadió clorhidrato de etilamina (18,42 mg) y ácido acético (8,62 µl) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (160 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, bajo nitrógeno, durante todo el fin de semana. Se añadió solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. La fase orgánica se separó y la solución saturada de hidrogenocarbonato sódico se extrajo con DCM (10 ml). Los extractos de DCM se combinaron, se secaron y el disolvente se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía (metanol al 0% - 15%: DCM), se trituró con éter dietílico y se secó en un desecador de vacío a 40°C durante toda la noche para dar (S)-2-(6-(4-Clorofenil)-8-(4-((etilamino)methyl)fenil)-1-metil-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-4-il)-N-etilacetamida (28,7 mg) en forma de un sólido blanco.

LCMS (formiato): MH^+ 527 / 529, TR 0,67 min

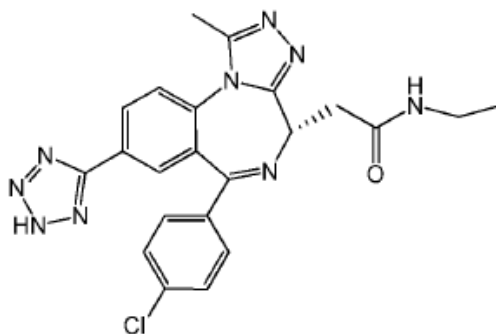
Ejemplo 16: (S)-2-(6-(4-clorofenil)-8-(4-((dimetilamino)methyl)fenil)-1-metil-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-4-il)-N-etilacetamida



Se disolvió (S)-2-(6-(4-Clorofenil)-8-(4-formilfenil)-1-metil-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-4-il)-N-etilacetamida (para una preparación véase el Intermedio 6) (75 mg) en DCM (5 ml). Se añadió clorhidrato de dimetilamina (18,42 mg) y ácido acético (8,62 µl) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (160 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, bajo nitrógeno, durante 5 h. Se añadió solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. La fase orgánica se separó y la solución saturada de hidrogenocarbonato sódico se extrajo con DCM (10 ml). Los extractos de DCM se combinaron, se secaron y el disolvente se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía (metanol al 0% - 15%: DCM), se trituró con dietil éter y se secó en un desecador durante toda la noche al vacío para dar (S)-2-(6-(4-clorofenil)-8-(4-((dimetilamino)methyl)fenil)-1-metil-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-4-il)-N-etilacetamida (48,2 mg) en forma de un sólido blanco.

LCMS (formiato): MH^+ 527 / 529, TR 0,66 min

Ejemplo 17: (S)-2-(6-(4-Clorofenil)-1-metil-8-(2H-tetrazol-5-il)-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-4-il)-N-etilacetamida



Se disolvió (S)-2-(6-(4-Clorofenil)-8-ciano-1-metil-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-4-il)-N-etilacetamida (para una preparación véase el Intermedio 7) (68,4 mg) en DMF (5 ml). Se añadió clorhidrato de trietilamina (45,0 mg) y azida de sodio (21,23 mg) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C, bajo nitrógeno, durante toda la noche. La temperatura se elevó a 120°C y la mezcla de reacción se calentó durante toda la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml). La fase acuosa se pasó a través de una columna Biotage 103 pre-equilibrada. El contenido orgánico se eluyó con metanol, la solución metanólica se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía (metanol al 10% - 20%: DCM). La trituración con éter dietílico dio (S)-2-(6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(2H-tetrazol-5-il)-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-4-il)-N-etilacetamida (25,6 mg) en forma de un sólido amarillo.

LCMS (formiato): MH^+ 462 / 464. TR 0,75 min

Compuestos de referencia

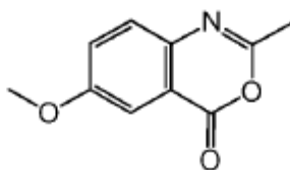
- Los datos experimentales de los procedimientos de LC/MS A y B a los que se hace referencia en los compuestos de referencia que se describen a continuación como sigue:

La LC/MS (Procedimiento A) se realizó en una columna Supelcosil LCABZ + PLUS (3 μ m, DI de 3,3 cm x 4,6 mm) eluyendo con HCO_2H al 0,1 % y acetato de amonio 0,01 M en agua (disolvente A) y acetonitrilo al 95 % y HCO_2H al 0,05 % en agua (disolvente B), usando el siguiente gradiente de elución: 0 a 0,7 minutos B al 0 %, 0,7 a 4,2 minutos B al 0 $\rightarrow$ 100 %, 4,2 a 5,3 minutos B al 100 %, 5,3 a 5,5 minutos B al 0 $\rightarrow$ 100 % a un caudal de 3 ml/minuto. Los espectros de masas (EM) se registraron en un espectrómetro de masas Fisons VG Platform usando los modos de ionización positiva por electronebulización [(IEN+, dando iones moleculares $[M+H]^+$ y $[M+NH_4]^+$] o ionización negativa por electronebulización [(IEN-, dando ión molecular $[MH]^-$]. Los datos analíticos de este aparato se dan con el siguiente formato: $[M+H]^+$ o $[M-H]^-$.

La LC/MS (Procedimiento B) se realizó en una columna Sunfire C18 (DI de 30 mm x 4,6 mm, diámetro de empaquetamiento de 3,5 μ m) a 30 grados centígrados, eluyendo con solución de ácido trifluoroacético al 0,1 % v/v en agua (disolvente A) y solución de ácido trifluoroacético al 0,1 % v/v en acetonitrilo (disolvente B) usando el siguiente gradiente de elución: 0 a 0,1 min de B al 3 %, 0,1 a 4,2 min de B al 3% - 100%, 4,2 a 4,8 min de B al 100%, 4,8 a 4,9 min de B al 100% - 3 %, 4,9 a 5,0 min de B al 3% a un caudal de 3 ml/min. La detección UV fue un promedio de la señal de longitud de onda de 210 nm a 350 nm, y los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas usando ionización por electronebulización positiva. Los datos de ionización están redondeados al número entero más cercano.

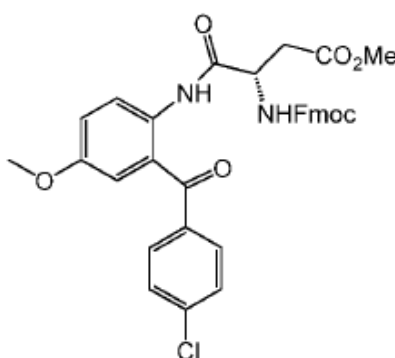
LC/HRMS: La HPLC analítica se llevó a cabo en una columna de Uptisphere-hsc (3 μ m, DI de 33 x 3 mm) eluyendo con acetato de amonio 0,01 M en agua (disolvente A) y acetonitrilo al 100 % (disolvente B), usando el siguiente gradiente de elución: 0 a 0,5 minutos B al 5%, 0,5 a 3,75 minutos B al 5 $\rightarrow$ 100 %, 3,75 a 4,5 minutos B al 100 %, 4,5 a 5 minutos B al 5 $\rightarrow$ 100 %, 5 a 5,5 minutos B al 5 % a un caudal de 1,3 ml/minuto. Los espectros de masas (EM) se registraron en un espectrómetro de masas Micromass LCT usando los modos de ionización positiva por electronebulización [(IEN+, dando iones moleculares MH^+] o ionización negativa por electronebulización [(IEN-, dando iones moleculares $(M-H)^-$].

Compuesto de referencia A: 2-metil-6- (metiloxi) -4H-3, 1-benzoxazin-4-ona



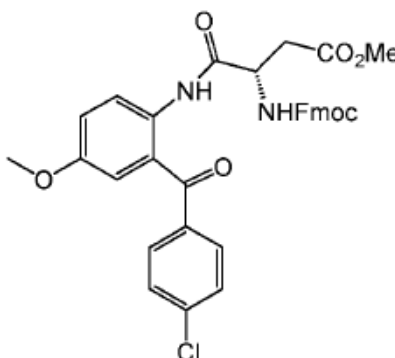
Se mantuvo a reflujo una solución de ácido 5-metoxiantranílico (Lancaster) (41,8 g, 0,25 mol) en anhídrido acético (230 ml) durante 3,5 h antes de concentrarla a presión reducida. Se concentró dos veces el compuesto en bruto en presencia de tolueno antes filtrarlo y se lavó dos veces con éter, dando el compuesto del título (33,7 g, rendimiento del 71 %) en forma de un sólido marrón; LC/MS (Procedimiento A) : m/z 192 [M + H]⁺, Tr = 1,69 min.

Compuesto de referencia B: [2-amino-5-(metiloxi)fenil] (4-clorofenil) metanona



A una solución de 2-metil-6-(metiloxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona (para su preparación, véase el compuesto de referencia A) (40,0 g, 0,21 mol) en una mezcla de tolueno/éter (2/1) (760 ml) a 0 °C, se añadió gota a gota una solución de bromuro de 4-clorofenilmagnesio (170 ml, 1 M en Et₂O, 0,17 mol). Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 h antes de inactivarla con HCl 1 N (200 ml). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 150 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se disolvió el compuesto en bruto en etanol (400 ml) y se añadió HCl 6 N (160 ml). Se mantuvo a reflujo la mezcla de reacción durante 2 h antes de concentrarla hasta un tercio del volumen. Se filtró el sólido resultante y se lavó dos veces con éter antes de suspenderlo en EtOAc, y se neutralizó con NaOH 1 N. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 150 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (150 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (39 g, rendimiento del 88 %); LC/MS (Procedimiento A) : m/z 262 [M + H]⁺, Tr = 2,57 min.

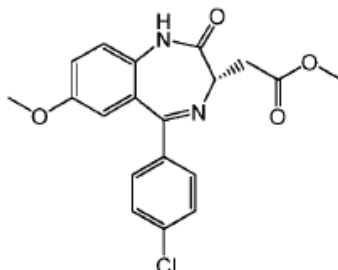
Compuesto de referencia C: N¹-[2-[(4-clorofenil)carbonil]-4-(metiloxi)fenil]-N²-{[(9H-fluoren-9-ilmetil)oxi]carbonil}-L-α-asparaginato de metilo



Se disolvió cloruro de N-[(9H-fluoren-9-ilmetil)oxi]carbonil-L-α-aspartil de metilo (Int. J. Peptide Protein Res. 1992, 40, 13 - 18) en CHCl₃ (270 ml), y se añadió [2-amino-5-(metiloxi)fenil] (4-clorofenil) metanona (para su preparación, véase el Compuesto de referencia B) (53 g, 0,2 mol). Se agitó la mezcla resultante a 60°C durante 1 h

antes de enfriarla y concentrarla hasta el 60% en volumen. Se añadió éter a 0°C, y se filtró y desechó el precipitado resultante. Se concentró el filtrado a presión reducida y se usó sin purificación adicional.

Compuesto de referencia D: [(3S) -5- (4-clorofenil) -7- (metiloxi) -2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il]acetato de metilo



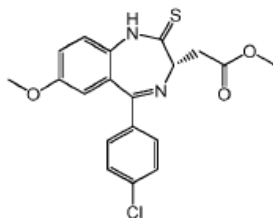
5

A una solución de N1-[2-[(4-clorofenil) carbonil]-4- (metiloxi) fenil]-N2-[((9H-fluoren-9-ilmetil) oxil)carbonil]-L- α -asparaginato de metilo (para una preparación, véase el Compuesto de referencia C) (supuestamente, 0, 2 mol) en DCM (500 ml), se añadió Et₃N (500 ml, 3,65 mol), y se mantuvo a reflujo la mezcla resultante durante 24 h antes de concentrarla. Se disolvió la amina en bruto resultante en 1, 2-DCE (1,5 l), y se añadió cuidadosamente AcOH (104 ml, 1,8 mol). A continuación, se agitó la mezcla de reacción a 60°C durante 2 h antes de concentrarla al vacío y disolverla en DCM. Se lavó la fase orgánica con HCl 1 N y se extrajo la fase acuosa con DCM (x 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas dos veces con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se recrystalizó el sólido en bruto en MeCN, conduciendo al compuesto del título (51 g) en forma de un sólido amarillo pálido. Se pudo concentrar el filtrado y se recrystalizó en MeCN, dando otros 10 g del producto deseado R_f = 0,34 (DCM/MeOH: 95/5). HRMS (M+H)⁺ calculada para C₁₉H₁₈³⁵ClN₂O₄ 373,0955; hallada 373,0957.

10

15

Compuesto de referencia E: [(3S) -5- (4-clorofenil) -7- (metiloxi) -2-tioxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il]acetato de metilo



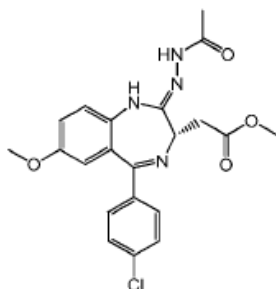
20

25

Se agitó una suspensión de P₄S₁₀ (36,1 g, 81,1 mmol) y Na₂CO₃ (8,6 g, 81,1 mmol) en 1,2-DCE (700 ml) a temperatura ambiente durante 2 h antes de añadir [(3S) -5- (4-clorofenil) -7- (metiloxi) -2-oxo-2, 3-dihidro-1H-1, 4-benzodiazepin-3-il]acetato de metilo (para una preparación, véase el Compuesto de referencia D) (16,8 g, 45,1 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 70°C durante 2 h antes de enfriarla y filtrarla. Se lavó el sólido dos veces con DCM y se lavó el filtrado con solución saturada de NaHCO₃ y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/MeOH: 99/1), dando el compuesto del título (17,2 g, rendimiento del 98%) en forma de un sólido amarillento. LC/MS (Procedimiento A): m/z 389 [M(³⁵Cl)+H]⁺, Tr = 2,64 min. HRMS (M+H)⁺ calculada para C₁₉H₁₈³⁵ClN₂O₃S: 389,0727; hallada: 389,0714.

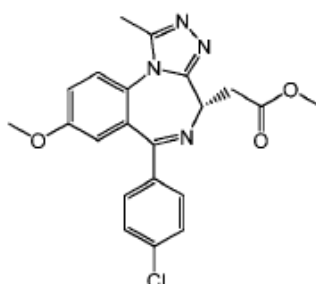
30

Compuesto de referencia F: [(3S) -2-[(1Z) -2-acetilhidrazin]-5- (4-clorofenil) -7- (metiloxi) -3H-1, 4-benzodiazepin-3-il]acetato de metilo



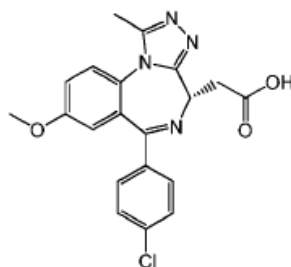
A una suspensión de [(3S)-5-(4-clorofenil)-7-(metiloxi)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-3-il]acetato de metilo (para una preparación, véase el compuesto de referencia E (9,0 g, 23,2 mmol) en THF (300 ml) a 0 °C, se añadió monohidrato de hidrazina (3,4 ml, 69,6 mmol) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción durante 5 h entre 5 °C y 15 °C antes de enfriarla hasta 0 °C. A continuación, se añadió Et₃N (9,7 ml, 69,6 mmol) lentamente, y se añadió cloruro de acetilo (7,95 ml, 69,6 mmol) gota a gota. Se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente durante 16 h antes de concentrarla a presión reducida. Se disolvió el producto en bruto en DCM y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío, dando el compuesto del título en bruto (9,7 g, rendimiento del 98 %) que se usó sin purificación adicional. R_f = 0,49 (DCM/MeOH: 90/10).

Compuesto de referencia G: [(4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(metiloxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-4-il]acetato de metilo



Se suspendió el [(3S)-2-[(1Z)-2-acetilhidrazino]-5-(4-clorofenil)-7-(metiloxi)-3H-1,4-benzodiazepin-3-il]acetato de metilo en bruto (para una preparación, véase el Compuesto de referencia F) (supuestamente, 9,7 g) en THF (100 ml), y se añadió AcOH (60 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a esta temperatura durante 2 días antes de concentrarla a presión reducida. Se trituró el sólido en bruto en *i*-Pr₂O y se filtró, dando el compuesto del título (8,7 g, 91% en 3 etapas) en forma de un sólido de color blanquecino. HRMS (M+H)⁺ calculada para C₂₁H₂₀ClN₄O₃: 411,1229; hallada: 411,1245.

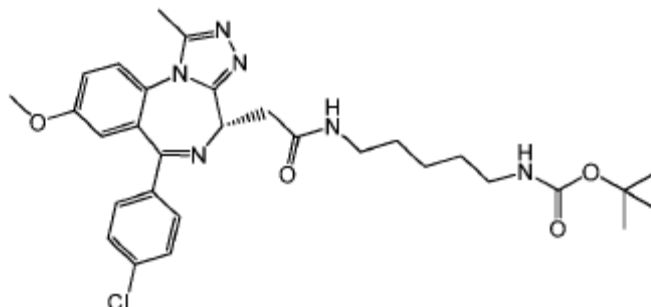
Compuesto de referencia H: Ácido [(4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(metiloxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-4-il]acético



A una solución de [(4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(metiloxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-4-il]acetato de metilo (para una preparación, véase la Compuesto de referencia G) (7,4 g, 18,1 mmol) en THF (130 ml) a temperatura ambiente, se añadió NaOH 1 N (36,2 ml, 36,2 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a esta temperatura durante 5 h antes de inactivarla con HCl 1 N (36,2 ml) y concentrarla al vacío. A continuación, se añadió agua y se extrajo la fase acuosa con DCM (x 3), y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre

Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida, dando el compuesto del título (7 g, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

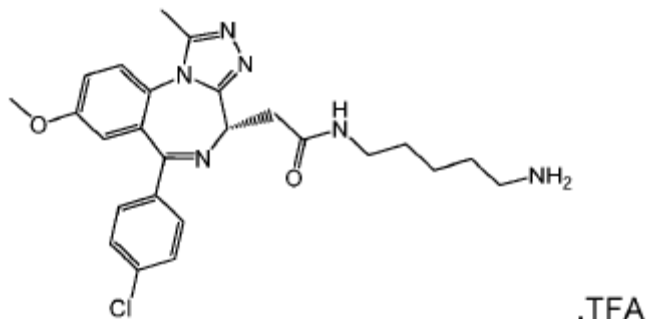
Compuesto de referencia I: [5-({[(4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(metiloxi)-4H-[1, 2, 4]triazolo[4,3a][1, 4]benzodiazepin-4-il]acetil}amino) pentil]carbamato de 1, 1-dimetiletilo



5

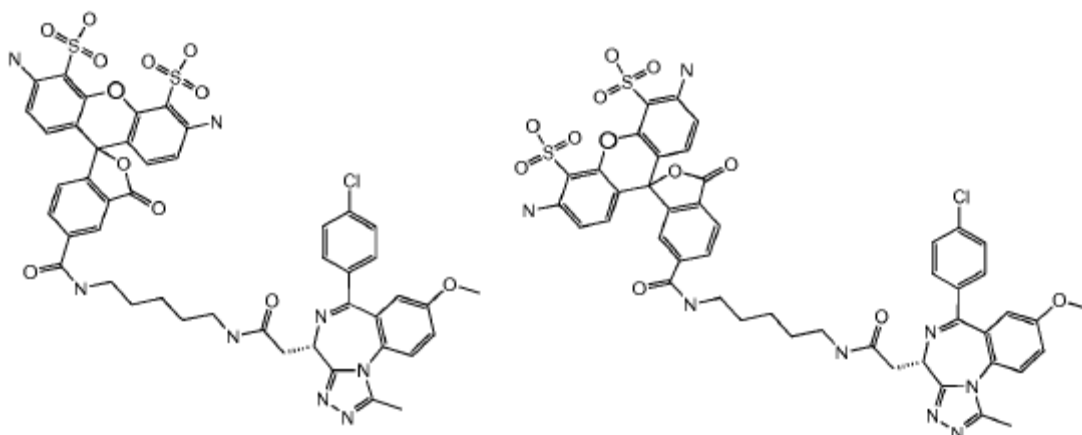
Se agitó una mezcla de ácido [(4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(metiloxi)-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a][1, 4]benzodiazepin-4-il]acético (para su preparación, véase el Compuesto de Referencia H) (1,0 g, 2,5 mmol), HATU (1,9 g, 5 mmol) y DIPEA (0,88 ml, 5 mmol) durante 80 minutos a temperatura ambiente, y a esto se añadió (4-aminobutil) carbamato de 1, 1-dimetiletilo (1,05 ml, 5,0 mmol, disponible en Aldrich). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h antes de concentrarla. Se recogió el residuo en diclorometano y se lavó con HCl 1 N. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano dos veces. Se lavó la fase orgánica con hidróxido de sodio 1 N, seguido de una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice usando diclorometano/metanol 95/5, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (1,2 g). LC/MS (Procedimiento A): Tr = 3,04 min.

15 Compuesto de Referencia J: Trifluoroacetato de N-(5-aminopentil)-2-[(4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(metiloxi)-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a][1, 4]benzodiazepin-4-il]acetamida



A una solución de [5-({[(4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(metiloxi)-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a][1, 4]benzodiazepin-4-il]acetil}amino) pentil]carbamato de 1, 1-dimetiletilo (para una preparación, véase el Compuesto de Referencia I) (0,2 g, 0,34 mmol) en diclorometano (3 ml), se añadió ácido trifluoroacético (0,053 ml, 0,68 mmol) gota a gota a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 3 h de 0°C hasta la temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción a sequedad, produciendo el compuesto del título en forma de un aceite higroscópico de color amarillo (200 mg). LC/MS (Procedimiento A): Tr = 2,33 min. HRMS (M+H)⁺ calculada para C₂₅H₂₉ClN₆O₂: 481,2119; hallada: 481, 2162.

25 Compuesto de referencia K: Mezcla de los isómeros 5 y 6 de Alexa Fluor 488-N-(5-aminopentil)-2-[(4S)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(metiloxi)-4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3-a][1, 4]benzodiazepin-4-il]acetamida



Se disolvió trifluoroacetato de N- (5-aminopentil) -2-[(4S) -6- (4-clorofenil) -1-metil-8- (metiloxi) -4H-[1, 2, 4]triazolo[4, 3a][1, 4]benzodiazepin-4-il]acetamida (para su preparación, véase el Compuesto de referencia J) (7,65 mg, 013 mmol) en N, N-dimetilformamida (DMF) (300 µl), y se añadió a succinimidiléster de ácido carboxílico Alexa Fluor 488 (5 mg, 7,77 µmol, mezcla de isómeros 5 y 6, disponible en Invitrogen, número de producto A-20100) en un tubo de centrifugación Eppendorf. Se añadió base de Hunig (7,0 µl, 0,040 mmol) y se mezcló la mezcla con movimientos vorticiales durante una noche. Después de 18 h, se evaporó la mezcla de reacción a sequedad y se volvió a disolver el residuo en DMSO / agua (50%, <1 ml en total), se aplicó a una columna preparativa Phenomenex Jupiter C18 y se eluyó con un gradiente de A al 95%: B al 5 % a B al 100 % (A = ácido trifluoroacético al 0,1% en agua; B = TFA al 0,1 % / acetonitrilo al 90% / agua al 10%) a un caudal de 10ml / min durante 150 minutos. Se combinaron las fracciones impuras y se volvieron a purificar usando el mismo sistema. Se combinaron las fracciones y se evaporaron, produciendo el producto del título (2,8 mg) en forma de una mezcla de los 2 regioisómeros mostrados. LC/MS (Procedimiento B) : MH⁺ = 999; Tr = 1, 88 min.

Procedimientos de ensayos biológicos

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden analizar en los siguientes ensayos.

Ensayo de unión con anisotropía de fluorescencia

La unión de los compuestos de la fórmula (I) con los bromodominios 2, 3 y 4 se puede evaluar usando un ensayo de unión con anisotropía de fluorescencia.

Se incubaron la proteína bromodominio, el ligando fluorescente (Compuesto de referencia K, véase más arriba) y una concentración variable de compuesto de ensayo juntos hasta alcanzar el equilibrio termodinámico en condiciones tales que, en ausencia del compuesto de ensayo, el ligando fluorescente se une significativamente (>50%) y, en presencia de una concentración suficiente de un potente inhibidor, la anisotropía del ligando fluorescente no unido es mensurablemente diferente al valor unido.

Todos los datos se normalizaron con respecto a la media de 16 pocillos de control altos y 16 bajos por placa. A continuación, se aplicó un ajuste de curva de cuatro parámetros de la siguiente forma:

$$y = a + ((b - a) / (1 + (10^x / 10^c)^d))$$

En la que "a" es el mínimo, "b" es la pendiente de Hill, "c" es la pCl50 y "d" es el máximo.

Se expresaron los bromodominios humanos recombinantes (Bromodominio 2 (1 - 473), bromodominio 3 (1 - 435) y bromodominio 4 (1 - 477)) en células de *E. coli* (en vector pET15b) con un marcador de 6 His en el extremo N. Se extrajo el bromodominio marcado con His de células de *E. coli* usando 0,1 mg/ml de lisozima y ultrasonidos. A continuación, se purificó el bromodominio mediante cromatografía de afinidad en una columna HisTRAP HP, eluyendo con un gradiente lineal de imidazol 10 - 500 mM durante 20 Cv. Se completó una purificación adicional con columna de exclusión por tamaño de calidad Superdex 200 preparativa. La proteína purificada se almacenó a -80°C en HEPES 20 mM, pH 7, 5 y NaCl 100 mM.

Protocolo para el bromodominio 2: Se disolvieron todos los componentes en tampón de composición HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM y CHAPS 0,5 mM con concentraciones finales de bromodominio 2, 75 nM y ligando

fluorescente de 5 nM. Se añadieron 10 µl de esta mezcla de reacción usando un Multidrop micro a pocillos que contenían 100 nl de diversas concentraciones de compuesto de ensayo o vehículo de DMSO (1 % final) en placa de microtitulación de bajo volumen negra de 384 pocillos Greiner y se equilibró durante 60 minutos a oscuras a temperatura ambiente. La anisotropía de fluorescencia se leyó en Envision ($\lambda_{\text{exc}} = 485 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 530 \text{ nm}$; dicróico -505 nm).

Protocolo para el bromodominio 3: Se disolvieron todos los componentes en tampón de composición HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM y CHAPS 0,5 mM con concentraciones finales de bromodominio 3 de 75 nM y ligando fluorescente de 5 nM. Se añadieron 10 µl de esta mezcla de reacción usando un Multidrop micro a pocillos que contenían 100 nl de diversas concentraciones de compuesto de ensayo o vehículo de DMSO (1% final) en placa de microtitulación de bajo volumen negra de 384 pocillos Greiner y se equilibró durante 60 minutos a oscuras a temperatura ambiente. La anisotropía de fluorescencia se leyó en Envision ($\lambda_{\text{exc}} = 485 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 530 \text{ nm}$; dicróico -505 nm).

Protocolo para el bromodominio 4: Se disolvieron todos los componentes en tampón de composición HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM y CHAPS 0,5 mM con concentraciones finales de bromodominio 4 de 75 nM y ligando fluorescente de 5 nM. Se añadieron 10 µl de esta mezcla de reacción usando un Multidrop micro a pocillos que contenían 100 nl de diversas concentraciones de compuesto de ensayo o vehículo de DMSO (1% final) en placa de microtitulación de bajo volumen negra de 384 pocillos Greiner y se equilibró durante 60 minutos a oscuras a temperatura ambiente. La anisotropía de fluorescencia se leyó en Envision ($\lambda_{\text{exc}} = 485 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 530 \text{ nm}$; dicróico -505 nm).

Ensayo de Transferencia de Energía por Resonancia de Fluorescencia Resuelta en el Tiempo (TR-FRET)

La unión de los compuestos de la fórmula (I) para los bromodominios BRD2, BRD3 y BRD4 se evaluó usando Ensayo de unión de Transferencia de Energía por Resonancia de Fluorescencia Resuelta en el Tiempo, que mide la unión de un péptido de histona acetilada a la proteína del bromodominio.

La proteína del bromodominio, péptido de histona y una concentración variable del compuesto del ensayo se incuban juntos para alcanzar el equilibrio termodinámico. El ensayo está configurado de tal manera que en ausencia del compuesto de ensayo, el bromodominio y el péptido se unen de forma significativa (~ 30%) y en presencia de una concentración suficiente de un potente inhibidor, esta interacción se interrumpe llevando a una caída mensurable en la transferencia de energía por resonancia de fluorescencia.

Péptido de Histona:

H-Ser-Gly-Arg-Gly-Lys(Ac)-Gly-Gly-Lys(Ac)-Gly-Leu-Gly-Lys(Ac)-Gly-Gly-Ala-Lys(Ac)-Arg-His-Gly-Ser-Gly-Ser-Lys (Biotina) -OH. 3TFA

El péptido protegido se ensambló en un sintetizador de fase sólida usando resina de Wang precargada y utilizando protocolos de síntesis Fmoc convencionales. La lisina C-terminal se protege mediante un grupo hiper ácido-lábil que permite su eliminación selectiva al final del ensamblaje y unión de la biotina. El péptido bruto se obtuvo después de la escisión de la resina con una mezcla de ácido trifluoroacético (TFA), triisopropilsilano y agua (95: 2,5: 2,5) durante 3 h a temperatura ambiente y luego se purificó usando una columna de fase inversa C18 utilizando un gradiente de agua / acetonitrilo tamponado con TFA al 0,1%. Se analizaron las fracciones resultantes y las fracciones que tenían > 95% de pureza por HPLC analítica y dando el pm correcto (por espectroscopia de masas MALDITOF) se agruparon y se liofilizaron. El material final se analizó mediante HPLC para confirmar la pureza.

Producción de proteínas: Los bromodominios humanos recombinantes (BRD2 (1 - 473), BRD3 (1 - 435) y BRD4 (1 - 477)) se expresaron en células de *E. coli* (en vector pET15b) con un marcador de 6 His en el extremo N. Se extrajo el bromodominio marcado con His de células de *E. coli* usando sonicación y se purificó usando una columna níquel Sepharose 6FF, las proteínas se lavaron y luego se eluyeron con Tris-HCl 50 mM, pH 8,0, NaCl 300 mM, β -mercaptoetanol 1 mM e imidazol 20 mM. Se realizó purificación adicional por cromatografía de afinidad en una columna HisTrap HP, eluyendo con un gradiente de cloruro de sodio lineal 0 - 500mM, durante 20 volúmenes de columna. Se completó la purificación adicional con columna de exclusión por tamaño de calidad Superdex 200 preparativa. La proteína purificada se almacenó a -80°C en HEPES 20 mM, pH 7,5 y NaCl 100 mM. Se confirmó la identidad de la proteína por huella peptídica y se confirmó el peso molecular previsto por espectrometría de masas.

Protocolo para ensayos de bromodominio BRD2, 3 y 4: Todos los componentes del ensayo se disolvieron en tampón de composición HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 50 mM y CHAPS 0,5 mM. La concentración final de proteínas de bromodominios era 100 nM y el péptido de histona era 300 nM, estos componentes se mezclaron previamente y se dejaron equilibrar durante 1 hora en la oscuridad. Se añadió 8 µl de esta mezcla de reacción a

todos los pocillos que contienen 50nl de diversas concentraciones de compuesto de ensayo o vehículo de DMSO (0,5% final) en placa de microtitulación de bajo volumen negra de 384 pocillos Greiner y se incubó durante 60 minutos a oscuras a temperatura ambiente. Se añadió 2 µl de mezcla de detección que contiene anticuerpo anti-6 his marcado con XL665 y estreptavidina marcada con criptato de europio a todos los pocillos y se llevó a cabo una incubación adicional a oscuras de al menos 30 minutos. Después las placas se leyeron en el lector de placas Envision, ($\lambda_{\text{exc}} = 317 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{EM donante}} = 615 \text{ nm}$; $\lambda_{\text{EM aceptor}} = 665 \text{ nm}$; Dichroic LANCE dual). Se realizaron mediciones de intensidad de fluorescencia resuelta en tiempo en ambas longitudes de onda de emisión y la relación de aceptor / donante fue calculada y usada para el análisis de datos. Todos los datos se normalizaron con respecto a la media de 16 pocillos de control altos y 16 bajos por placa. A continuación, se aplicó un ajuste de curva de cuatro parámetros de la siguiente forma:

$$y = a + ((b - a) / (1 + (10^x / 10^c)^d))$$

En la que "a" es el mínimo, "b" es la pendiente de Hill, 'c' es la pCI50 y 'd' es el máximo.

Los Ejemplos 1 y 3 - 17 se analizaron en uno o más de los ensayos anteriores y se descubrió que tenían una pCI50 $\geq 5,5$. Los Ejemplos 1, 3 - 5 y 7 - 17 se analizaron en uno o más de los ensayos anteriores y se descubrió que tenían una pCI50 $\geq 6,5$.

Ensayo de medición de niveles de TNF α inducida por LPS en sangre entera

La activación de células monocíticas por agonistas de los receptores de tipo toll tales como lipopolisacárido bacteriano (LPS) se traduce en la producción de mediadores inflamatorios clave, incluyendo el TNF α . Dichas vías se consideran en general fundamentales para la fisiopatología de una serie de trastornos autoinmunes e inflamatorios.

Se diluyen los compuestos de ensayo, dando un intervalo de concentraciones apropiadas, y se añade 1 ul de las soluciones madre diluidas a los pocillos de una placa de 96 pocillos. Tras la adición de sangre entera (130 ul), se incuban las placas a 37 grados (CO₂ al 5 %) durante 30 min antes de la adición de 10 ul de LPS a 2,8 ug/ml, diluidos en RPMI 1640 completo (concentración final = 200 ng/ml) , dando un volumen total de 140 ul por pocillo. Después de una incubación adicional durante 24 horas a 37 grados, se añaden 140 ul de PBS a cada pocillo. Se tapan herméticamente las placas, se agitan durante 10 minutos y después se centrifugan (2500 rpm x 10 min). Se retiran 100 ul del sobrenadante y se analizan los niveles de TNF α mediante inmunoensayo (por lo general, mediante tecnología MesoScale Discovery) bien inmediatamente o después de un almacenamiento a -20 grados. Se generan curvas de respuesta a la dosis para cada compuesto a partir de los datos, y se calcula un valor de CI50.

Medición de secreción de IL-6 inducida por LPS en sangre entera

La activación de células monocíticas por agonistas de los receptores de tipo toll tales como lipopolisacárido bacteriano (LPS) se traduce en la producción de mediadores inflamatorios clave, incluyendo el IL-6. Dichas vías se consideran en general fundamentales para la fisiopatología de una serie de trastornos autoinmunes e inflamatorios.

Se diluyen los compuestos de ensayo, dando un intervalo de concentraciones apropiadas, y se añade 1 ul de las soluciones madre diluidas a los pocillos de una placa de 96 pocillos. Tras la adición, se incuban las placas de sangre entera (130 ul) a 37 grados (CO₂ al 5 %) durante 30 min antes de la adición de 10 ul de LPS a 2,8 ug/ml, diluidos en RPMI 1640 completo (concentración final = 200 ng/ml), dando un volumen total de 140 ul por pocillo. Después de una incubación adicional durante 24 horas a 37 grados, se añaden 140 ul de PBS a cada pocillo. Se tapan herméticamente las placas, se agitan durante 10 minutos y después se centrifugan (2500 rpm x 10 min). Se retiran 100 ul del sobrenadante y se analizan los niveles de IL-6 mediante inmunoensayo (por lo general, mediante tecnología MesoScale Discovery) bien inmediatamente o después de un almacenamiento a -20 grados. Se generan curvas de respuesta a la dosis para cada compuesto a partir de los datos, y se calcula un valor de CI50.

En el ensayo anterior, se analizaron los Ejemplos 1, 3, 4, 5 y 13 y se descubrió que tenían una pCI₅₀ $\geq 5,5$.

Estos datos demuestran que los inhibidores de bromodominios analizados en los ensayos de sangre entera anteriores inhibieron la producción de los mediadores inflamatorios clave IL-6.

Modelo murino de endotoxemia in vivo

Las altas dosis de endotoxina (lipopolisacárido bacteriano) administradas a los animales producen un síndrome de

choque profundo incluyendo una fuerte respuesta inflamatoria, la desregulación de la función cardiovascular, la insuficiencia orgánica y, en última instancia, la muerte. Este patrón de respuesta es muy similar a la sepsis y al choque séptico que se producen en los seres humanos, donde la respuesta del cuerpo a una infección bacteriana significativa puede ser igualmente peligrosa.

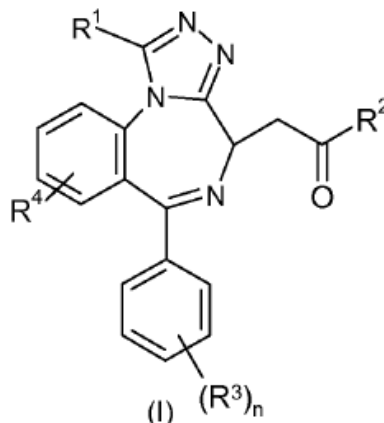
- 5 Para analizar los compuestos de la fórmula (I) se administró una dosis letal de 15 mg/kg de LPS a grupos de ocho ratones Balb/c macho, mediante inyección intraperitoneal. Noventa minutos más tarde, los animales recibieron por vía intravenosa vehículo (ciclodextrina al 20 %, etanol al 1 % en agua apirógena) o compuesto (10 mg/kg). Se controló la supervivencia de los animales a los 4 días.

Ensayo oncológico de crecimiento celular

- 10 Se cultivaron líneas celulares humanas (n = 33, que comprendían 15 líneas celulares hemo, 14 líneas celulares de mama y otras 4 líneas celulares) en RPMI-1640 que contenía suero bovino fetal al 10%, se sembraron 1000 células viables por pocillo en placas negras de poliestireno de fondo plano de 384 pozos (Greiner N° 781086) en 48 µl de medios de cultivo. Se colocaron todas las placas en condiciones de CO₂ al 5 % y 37 °C durante toda la noche. Al día siguiente, se cosechó una placa con CellTiter-Glo (CTG, Promega N° G7573) durante un tiempo igual
- 15 a la medición 0 (TO) y se añadió el compuesto (20 puntos de valoración de 14,7 uM a 7 pM) a las placas restantes. La concentración final de DMSO en todos los pocillos fue del 0,15 %. Se incubaron las células durante 72 horas o el tiempo indicado y se reveló cada placa con reactivo CellTiter-Glo usando un volumen equivalente al volumen de cultivo celular de los pocillos. Se agitaron las placas durante aproximadamente 2 minutos y se leyó la señal quimioluminiscente en el Analyst GT (Molecular Devices) o Lector de Placas EnVision (Perkin Elmer).
- 20 Los resultados se expresaron como un porcentaje de TO y se representaron frente a la concentración del compuesto. El valor TO se normalizó con respecto al 100 %, representando el número de células en el momento de la adición del compuesto, y los datos de concentración-respuesta se ajustaron con un ajuste de curva de 4 parámetros usando el programa informático XLfit (modelo 205). La concentración que inhibió el crecimiento celular en un 50 % (gCI50) es el punto medio de la “ventana de crecimiento” (entre TO y el control de DMSO) . El valor de
- 25 Ymin - TO se determina restando el valor TO (100 %) al valor Ymin (%) determinado a partir del ajuste de la curva de respuesta a la concentración. Los valores de los pocillos sin células se restaron de todas las muestras para la corrección de fondo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo



en la que

5 R^1 es alquilo C_{1-3} ;

R^2 es $-NR^{2a}R^{2a'}$ o $-OR^{2b}$;

en los que uno de R^{2a} o $R^{2a'}$ es hidrógeno, y R^{2b} o el otro de R^{2a} o $R^{2a'}$ son seleccionados de alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $R^{2c}R^{2'c}N$ - alquilo C_{2-6} , $R^{2c}O$ -alquilo C_{2-6} , carbociclilo, carbociclilalquilo C_{1-4} , heterociclilo y heterociclilalquilo C_{1-4} ,

10 en los que cualquiera de los grupos carbociclilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , carbonilo, $-CO$ -carbociclilo, azido, amino, hidroxilo y ciano,

o dos grupos adyacentes en cualquiera de los grupos carbociclilo o heterociclilo, junto con los átomos de interconexión forman un anillo de 5 ó 6 elementos cuyo anillo puede contener 1 ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N; o R^{2a} y $R^{2a'}$ junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo de 5, 6 ó 7 elementos, que puede contener opcionalmente 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N; en el que el anillo de 5, 6 ó 7 elementos puede estar además opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} ;

R^{2c} y $R^{2'c}$ son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

20 cada R^3 es seleccionado independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , ciano, CF_3 , $-OCF_3$, $-COOR^5$, $-aquiC_{1-4}NR^6R^7$ y $-aquiC_{1-4}OH$;

R^4 es un grupo carbocíclico aromático o heterociclilo aromático;

en el que el grupo carbociclilo o heterociclilo aromático está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y un grupo $aquiC_{1-4}NR^6R^7$;

R^5 es alquilo C_{1-3} ;

25 en cada aparición, R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , o $C(O)$ alquilo C_{1-6} , o R^6 y R^7 junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo de 5, 6 ó 7 elementos que opcionalmente contiene 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de O, S y N; en el que el anillo de 5, 6 ó 7 elementos puede estar además opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-6} , $-C(O)$ alquilo C_{1-6} , amino o hidroxilo; y

30 n es un entero entre 1 y 5.

2. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^2 es OR^{2b} en el que R^{2b} es alquilo C_{1-6} .

3. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^2 es $-NR^{2a}R^{2a'}$.

4. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R^{2a} es hidrógeno y R^{2a} es alquilo C_{1-6} .
5. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R^{2a} es hidrógeno y R^{2a} es $R^{2c}R^{2c}N$ - alquilo C_{1-6} .
- 5 6. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R^{2a} es hidrógeno y R^{2a} es heterociclilo.
7. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R^{2a} es hidrógeno y R^{2a} es heterociclicalquilo C_{1-4} , en el que el heterociclilo está opcionalmente sustituido una vez con amino, hidroxilo o metilo.
- 10 8. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7, en el que R^4 es fenilo, piridilo, o imadolzolilo o pirazolilo, estando tales grupos opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o un grupo alquilo $C_{1-4}NR^6R^7$ en el que R^6 es hidrógeno y R^7 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o C (O) alquilo C_{1-6} .
- 15 9. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7, en el que R^4 es fenilo sustituido por un grupo alquilo $C_{1-4}NR^6R^7$ en el que R^6 y R^7 junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo o morfolinilo, estando dicho anillos opcionalmente sustituidos por uno o más grupos alquilo C_{1-6} , -C (O) alquilo C_{1-6} , amino o hidroxilo.
10. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7 en el que el grupo R^4 está en la posición 8 de la anillo de benzodiazepina.
- 20 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es seleccionado de
2-[[[(4S)-6-(4-Clorofenil)-1-metil-8-fenil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-4-il]-N-etilacetamida;
[(4S)-6-(4-Clorofenil)-1-metil-8-(4-piridinil)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-4-il]acetato de etilo;
2-[[[(4S)-6-(4-Clorofenil)-1-metil-8-[4-(metiloxi)fenil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-4-il]-N-etilacetamida;
- 25 2-[[[(4S)-6-(4-Clorofenil)-1-metil-8-(1H-pirazol-5-il)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-4-il]-N-etilacetamida;
2-[[[(4S)-6-(4-Clorofenil)-1-metil-8-(1H-pirazol-4-il)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-4-il]-N-etilacetamida;
2-[[[(4S)-6-(4-Clorofenil)-1-metil-8-(2-metilfenil)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-4-il]-N-etilacetamida;
2-[[[(4S)-6-(4-Clorofenil)-1-metil-8-(3-piridinil)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-4-il]-N-etilacetamida;
(S)-2-(6-(4-Clorofenil)-8-(3-metoxifenil)-1-metil-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-4-il)-N-etilacetamida;
- 30 (S)-2-(6-(4-Clorofenil)-1-metil-8-(piridin-4-il)-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-4-il)-N-etilacetamida;
(S)-2-(6-(4-Clorofenil)-1-metil-8-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-4-il)-N-etilacetamida;
(S)-2-(6-(4-Clorofenil)-8-(3-((etilamino)metil)fenil)-1-metil-4H-benzo[f][1][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-4-il)-N-etilacetamida;
- 35 (S)-2-(6-(4-Clorofenil)-1-metil-8-(3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-4-il)-N-etilacetamida;
(S)-2-(6-(4-Clorofenil)-1-metil-8-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-4-il)-N-etilacetamida;
- 40 (S)-2-(6-(4-Clorofenil)-1-metil-8-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-4-il)-N-etilacetamida;
(S)-2-(6-(4-Clorofenil)-8-(4-((etilamino)metil)fenil)-1-metil-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-4-il)-N-etilacetamida;
(S)-2-(6-(4-Clorofenil)-8-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-1-metil-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-4-il)-N-etilacetamida; y

(S)-2-(6-(4-Clorofenil)-1-metil-8-(2H-tetrazol-5-il)-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-4-il)-N-etilacetamida
o una sal del mismo.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 12 y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

14. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 12, para uso en terapia.

- 10 15. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 12, para uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las que está indicado un inhibidor de bromodominio.