

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 959**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.09.2013 PCT/EP2013/069902**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.04.2014 WO14048945**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.09.2013 E 13766962 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.02.2017 EP 2900672**

54 Título: **5-Aril-triazolo-azepinas inhibidoras de la proteína BET**

30 Prioridad:

28.09.2012 EP 12186658

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

21.07.2017

73 Titular/es:

BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
(100.0%)
Müllerstrasse 178
13353 Berlin, DE

72 Inventor/es:

SCHMEES, NORBERT, DR.;
KUHNKE, JOACHIM, DR.;
HAENDLER, BERNARD, DR.;
NEUHAUS, ROLAND, DR.;
LEJEUNE, PASCALE, DR.;
SIEGEL, STEPHAN, DR.;
KRÜGER, MARTIN, DR.;
FERNANDEZ-MONTALVAN, AMAURY ERNESTO,
DR.;
KÜNZER, HERMANN, DR. y
GALLENKAMP, DANIEL, DR.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 625 959 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

5-Aril-triazolo-azepinas inhibidoras de la proteína BET

La presente invención se refiere a 5-aril-triazolo-azepinas inhibidoras de la proteína BET, en particular inhibidoras de BRD4, a agentes farmacéuticos que contienen los compuestos de acuerdo con la invención así como a su uso profiláctico y terapéutico en enfermedades híper-proliferativas, en particular en enfermedades tumorales. Además, esta invención se refiere al uso de inhibidores de la proteína BET en infecciones virales, en enfermedades neurodegenerativas, en enfermedades inflamatorias, en enfermedades ateroscleróticas y en el control de la fertilidad masculina.

La familia BET humana (*bromodomain and extra C-terminal domain family*) tiene cuatro miembros (BRD2, BRD3, BRD4 y BRDT), que contienen dos bromodominios relacionados y un dominio extraterminal (Wu y Chiang, J. Biol. Chem., 2007, 282:13141-13145). Los bromodominios son regiones de proteínas que reconocen restos de lisina acetilados. Tales lisinas acetiladas se encuentran con frecuencia en el extremo N-terminal de histonas (por ejemplo histona 3 o histona 4) y son características de una estructura de cromatina abierta y transcripción génica activa (Kuo y Allis, Bioessays, 1998, 20:615-626). Adicionalmente, los bromodominios pueden reconocer otras proteínas acetiladas. Por ejemplo se une BRD4 a RelA, lo que conduce a la estimulación de NF-κB y actividad transcripcional de genes inflamatorios (Huang *et al.*, Mol. Cell. Biol., 2009, 29:1375-1387). El dominio extraterminal de BRD2, BRD3 y BRD4 interactúa con varias proteínas que tienen un papel en la modulación de cromatina y la regulación de la expresión génica (Rahman *et al.*, Mol. Cell. Biol., 2011, 31:2641-2652).

Mecanicamente, las proteínas BET desempeñan un importante papel en el crecimiento celular y en el ciclo celular. Éstas están asociadas con cromosomas mitóticos, lo que sugiere un papel en la memoria epigenética (Dey *et al.*, Mol. Biol. Cell, 2009, 20:4899-4909; Yang *et al.*, Mol. Cell. Biol., 2008, 28:967-976). BRD4 es esencial para la elongación de la transcripción y recluye el complejo de elongación P-TEFb, que está constituido por CDK9 y ciclina T1, lo que conduce a la activación de la ARN polimerasa II (Yang *et al.*, Mol. Cell, 2005, 19:535-545). Como consecuencia se estimula la expresión de genes que están implicados en la proliferación celular, tal como por ejemplo c-Myc y Aurora B (You *et al.*, Mol. Cell. Biol., 2009, 29:5094-5103; Zuber *et al.*, Nature, 2011, doi:10.1038). BRD2 y BRD3 se unen a genes transcritos en regiones de cromatina híperacetiladas y promueven la transcripción mediante ARN polimerasa II (LeRoy *et al.*, Mol. Cell, 2008, 30:51-60).

La desactivación de BRD4 en diversas líneas celulares conduce a una detención de G1 (Mochizuki *et al.*, J. Biol. Chem., 2008, 283:9040-9048). Se demostró también que BRD4 se une a regiones de promotor de varios genes que se activan en la fase G1 tal como por ejemplo ciclina D1 y D2 (Mochizuki *et al.*, J. Biol. Chem., 2008, 283:9040-9048).

Los ratones deficientes en BRD2 y BRD4 mueren de manera temprana durante la embriogénesis (Gyuris *et al.*, Biochim. Biophys. Acta, 2009, 1789:413-421; Houzelstein *et al.*, Mol. Cell. Biol., 2002, 22:3794-3802). Los ratones BRD4 heterocigóticos tienen distintos defectos de crecimiento, que pueden atribuirse a una reducida proliferación celular (Houzelstein *et al.*, Mol. Cell. Biol., 2002, 22:3794-3802). Las proteínas BET desempeñan un importante papel en distintos tipos de tumores. La fusión entre las proteínas BET BRD3 o BRD4 y NUT, una proteína que se expresa normalmente sólo en el testículo, conduce a una forma agresiva del carcinoma de epitelio laminar, denominado carcinoma de línea media - NUT (French, Cancer Genet. Cytogenet., 2010, 203:16-20). La proteína de fusión impide la diferenciación celular y promueve la proliferación (Yan *et al.*, J. Biol. Chem., 2011, 286:27663-27675). El crecimiento de modelos *in vivo* derivados de esto se inhibe por un inhibidor de BRD4 (Filippakopoulos *et al.*, Nature, 2010, 468:1067-1073). Una selección de dianas terapéuticas en una línea celular de leucemia mieloide aguda (LMA) mostró que BRD4 desempeña un importante papel en este tumor (Zuber *et al.*, Nature, 2011, doi:10.1038). La reducción de la expresión de BRD4 conduce a una detención selectiva del ciclo celular y a la apoptosis. El tratamiento con un inhibidor de BRD4 impide la proliferación de un xenotrasplante de LMA *in vivo*. Una amplificación de la región de ADN que contiene el gen BRD4 se detectó en tumores de mama primarios (Kadota *et al.*, Cancer Res, 2009, 69:7357-7365). También para BRD2 existen datos con respecto a su papel en tumores. Un ratón transgénico que expresa altamente BRD2 de manera selectiva en células B desarrolla linfoma de células B y leucemias (Greenwall *et al.*, Blood, 2005, 103:1475-1484).

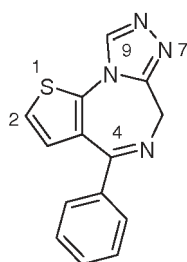
Las proteínas BET toman parte también en infecciones virales. BRD4 se une a la proteína E2 de distintos virus de papiloma y es importante para la supervivencia de los virus en células infectadas de manera latente (Wu *et al.*, Genes Dev., 2006, 20:2383-2396). También el virus Herpes, que es responsable del sarcoma de Kaposi, interactúa con distintas proteínas BET, lo que es importante para la estabilidad de la enfermedad (Viejo-Borbolla *et al.*, J. Virol., 2005, 79:13618-13629; You *et al.*, J. Virol., 2006, 80:8909-8919). Mediante unión a P-TEFb, BRD4 desempeña también un papel importante en la replicación de VIH (Bisgrove *et al.*, Proc. Natl Acad. Sei. USA, 2007, 104:13690-13695).

Las proteínas BET toman parte adicionalmente en procesos de inflamación. Los ratones hipomorfos en BRD2 muestran una inflamación reducida en el tejido graso (Wang *et al.*, Biochem. J., 2009, 425:71-83). También la infiltración de macrófagos en tejido graso blanco está reducida en ratones deficientes en BRD2 (Wang *et al.*, Biochem. J., 2009, 425:71-83). Se demostró también que BRD4 regula una serie de genes que están implicados en

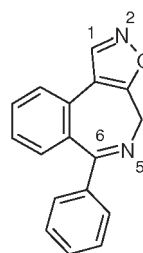
- la inflamación. En macrófagos estimulados con LPS, un inhibidor de BRD4 impide la expresión de genes inflamatorios, tal como por ejemplo IL-1 o IL-6 (Nicodeme *et al.*, Nature, 2010, 468:1119-1123). Las proteínas BET están implicadas también en la regulación del gen ApoA1 (Mirguet *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2012, 22:2963-2967). La correspondiente proteína es componente de la lipoproteína de densidad más alta (HDL), que desempeña un importante papel en la aterosclerosis (Smith, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2010, 30:151-155). Mediante la estimulación de la expresión ApoA1, los inhibidores de la proteína BET pueden elevar las concentraciones de colesterol HDL y por consiguiente pueden ser potencialmente útiles para el tratamiento de aterosclerosis (Mirguet *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2012, 22:2963-2967).
- La proteína BET BRDT desempeña un papel esencial en la espermatogénesis mediante la regulación de la expresión de varios genes que son importantes durante y tras la meiosis (Shang *et al.*, Development, 2007, 134:3507-3515; Matzuk *et al.*, Cell, 2012, 150:673-684). Además, BRDT está implicada en la organización de la cromatina post-meiotica (Dhar *et al.*, J. Biol. Chem., 2012, 287:6387-6405). Ciertos ensayos *in vivo* en el ratón muestran que el tratamiento con un inhibidor de BET, que también inhibe BRDT, conduce a una reducción de la producción de espermatozoides e infertilidad (Matzuk *et al.*, Cell, 2012, 150:673-684).
- Todos estos estudios muestran que las proteínas BET desempeñan un papel esencial en diversas patologías y también en la fertilidad masculina. Por tanto sería deseable encontrar inhibidores potentes y selectivos que impidieran la interacción entre las proteínas BET y proteínas acetiladas. Estos nuevos inhibidores debían tener también propiedades farmacocinéticas adecuadas que permitieran inhibir *in vivo*, o sea en el paciente estas interacciones.
- Se encontró ahora que 4-alkuil-6-aril-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepinas sustituidas presentan las propiedades deseadas, es decir muestran una acción inhibidora de BRD4.

Estado de la técnica

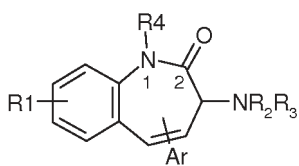
La nomenclatura empleada en la consideración del estado de la técnica estructural se ilustra mediante la siguiente figura:



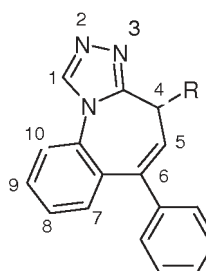
4-fenil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina



6-fenil-4H-isoxazolo[5,4-d][2]benzazepina



3-Amino-2,3-dihidro-1H-1-benzazepin-2-onas sustituidas

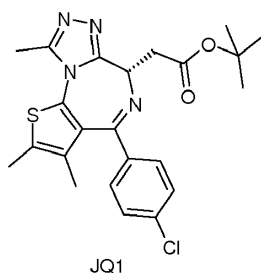


4-alkuil-6-aril-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepinas sustituidas

- Con respecto a la estructura química se han descrito hasta ahora sólo muy pocos tipos de inhibidores de BRD4 (Chun-Wa Chung *et al.*, Progress in Medicinal Chemistry 2012, 51, 1-55).

- Los primeros inhibidores de BRD4 publicados fueron diazepinas. Así se describen por ejemplo fenil-tieno-triazolo-1,4-diazepinas (4-fenil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepinas) en el documento WO2009/084693 (Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation) y como compuesto JQ1 en el documento WO2011/143669 (Dana Farber Cancer Institute). La sustitución de la unidad tieno por una unidad benzo condujo también a inhibidores activos (J. Med. Chem. 2011, 54, 3827 - 3838; E. Nicodeme *et al.*, Nature 2010, 468, 1119). Otras 4-fenil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepinas y compuestos relacionados con anillos alternativos como asociado de fusión

en lugar de la unidad benzo se han dirigido genéricamente o se han descrito directamente en el documento WO2012/075456 (Constellation Pharmaceuticals).



5 Las azepinas como inhibidores de BRD-4 se han descrito brevemente en el documento WO2012/075383 (Constellation Pharmaceuticals). Esta solicitud comprende 4*H*-isoxazolo[5,4-*d*][2]benzazepinas y 4*H*-isoxazolo[3,4-*d*][2]benzazepinas 6-sustituidas incluyendo aquellos compuestos que presentan fenilo sustituido opcionalmente en la posición 6 y también análogos con asociados de fusión heterocíclicos alternativos en lugar de la unidad benzo, tal como por ejemplo tieno- o piridoazepinas.

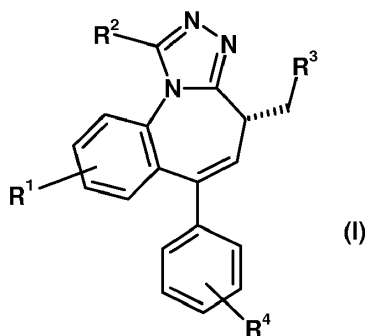
10 Los compuestos de acuerdo con la invención son por el contrario 4-alkuil-6-aryl-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepinas sustituidas que, a diferencia de las 4*H*-isoxazolo-[5,4-*d*][2]-benzazepinas mencionadas anteriormente, presentan el nitrógeno de anillo en una posición completamente distinta, concretamente en la posición 10b. Debido a las diferencias estructurales esenciales no pudo partirse de la base de que los compuestos reivindicados en el presente documento fueran también de acción inhibitoria de BRD4. Por tanto es sorprendente que los compuestos de acuerdo con la invención presenten a pesar de las diferencias estructurales una buena
15 acción inhibitoria. Como una clase estructural distinta de inhibidores de BRD4 se describen 7-isoxazoloquinolinas y derivados de quinolona relacionados (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 22 (2012) 2963-2967). En el documento WO2011/054845 (GlaxoSmithKline) se describen otras benzodiazepinas como inhibidores de BRD4.

20 Algunos documentos incluyen compuestos estructuralmente similares, sin embargo que apuntan a objetivos o indicaciones completamente distintos. Así se describen en el documento WO94/26718 o bien EP0703222A1 (Yoshitomi Pharmaceutical Industries) 3-amino-2,3-dihidro-1*H*-1-benzazepin-2-onas sustituidas o las correspondientes 2-tionas y análogos, en los que la unidad benzo está sustituida por sistemas monocíclicos alternativos y en los que la 2-cetona o la 2-tiona junto con el átomo de nitrógeno sustituido del anillo de azepina puede formar un heterociclo, como antagonistas de CCK y gastrina para la terapia de enfermedades del SNC, tales como estados de angustia y depresiones, así como de enfermedades del páncreas y de úlceras gastrointestinales.
25 Estos compuestos se diferencian sin embargo de los compuestos de acuerdo con la invención por el grupo 2-oxo obligatorio y el grupo nitrógeno en posición 4 en lugar de un grupo alquilo.

30 En el documento WO2012/075456A1 o bien EP1939205A1 (Daiichi Sankyo) se describen 4-alkuil-6-aryl-5,6-dihidro-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepinas sustituidas para las indicaciones de hipercolesterolemia, hiperlipidemia y aterosclerosis. A diferencia de los compuestos de acuerdo con la invención falta en estos compuestos el doble enlace 5,6 en el anillo de azepina.

No obstante existe ahora como antes una gran necesidad de compuestos de acción selectiva para la profilaxis y la terapia de enfermedades cancerígenas y en particular tumorales.

Se encontró ahora que compuestos de fórmula general (I)



35 en la que

R¹ representa hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, halógeno o ciano,

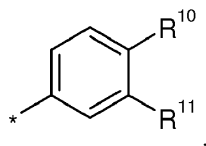
- 0
 5 representa cicloalquilo C₃-C₈, cicloalcoxi C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈, arilo o heteroarilo con 5 o 6 átomos de anillo, que eventualmente pueden estar mono- o polisustituidos, de manera igual o distinta con alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, heteroarilo o arilo, o representa -C(=O)-OR⁸, -C(=O)-NR¹²R¹³, -C(=O)-R¹⁴, -S(=O)₂-alquilo C₁-C₆, -S(=O)₂-OR⁸ o -S(=O)_a-NR¹²R¹³,
- R² representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o representa -NR⁶R⁷,
- R³ representa ciano, -C(=O)-OR⁸, -C(=O)-R⁹ o -C(=O)-NR⁶R⁷,
- 10 0
 representa un sistema de anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre sí del grupo O, N o S, que puede ser opcionalmente aromático o también no aromático y eventualmente puede estar mono- o polisustituido, de manera igual o distinta con R⁵,
- R⁴ representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo o ciano,
- 15 R⁵ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈, halo-alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, alcoxi(C₁-C₃)-alquilo C₁-C₃, ariloxi-alquilo C₁-C₃, aril-alcoxi(C₁-C₃)-alquilo C₁-C₃, halo-alcoxi C₁-C₆, halógeno, ciano u oxo,
- R⁶ y R⁷ independientemente entre sí representan hidrógeno o representan -NH-C(=O)-R¹⁵,
- 20 0
 representan alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₈, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₈, bicicloalquilo C₆-C₁₂, espirocicloalquilo C₅-C₁₁, heterobicicloalquilo C₆-C₁₂ o heteroespirocicloalquilo C₅-C₁₁, que eventualmente pueden estar mono- o polisustituidos, de manera igual o distinta con alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, fenoxi, hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈, heteroarilo o arilo, o representan el grupo
- The diagram shows a benzene ring with three substituents: R¹⁰ at the top position (1), R¹¹ at the ortho position (2), and an asterisk (*) at the para position (4). The asterisk indicates the point of attachment to the rest of the molecule.
- 25 en el que
- R¹⁰ y R¹¹ juntos representan alquileno C₃-C₆ o heteroalquileno C₃-C₆, que eventualmente pueden estar mono- o polisustituidos, de manera igual o distinta con halógeno, oxo, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C₁-C₃, halo-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alcoxi(C₁-C₆)-alquilo C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)-carbonilo, y en el que "*" indica el punto de enlace al resto de la molécula,
- 30 R⁸ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈, arilo o heteroarilo, que eventualmente pueden estar mono- o polisustituidos, de manera igual o distinta con alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, nitro, heteroarilo o arilo,
- R⁹ representa heterocicloalquilo C₃-C₈, espiroheterocicloalquilo C₅-C₁₁, heterobicicloalquilo C₆-C₁₂ o representa un heterociclo puenteado, que está constituido por de 7 a 15 átomos de anillo, que eventualmente pueden estar mono- o polisustituidos, de manera igual o distinta con alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈, halo-alquilo C₁-C₆, arilo, ariloxi, aril-alquilo C₁-C₂, -C(=O)-O-alquilo C₁-C₆, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, halógeno, ciano u oxo,
- 35 R¹² y R¹³ independientemente entre sí representan hidrógeno, alquilo C₁-C₆,
- R¹⁴ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, amino, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈, arilo o heteroarilo, que eventualmente pueden estar mono- o polisustituidos, de manera igual o distinta con alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, nitro, heteroarilo o arilo, y
- 40 R¹⁵ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, arilo o aril-alquilo C₁-C₂, en el que el arilo y el arilo contenido en aril-alquilo C₁-C₂ por su parte eventualmente pueden estar mono- o polisustituidos, de manera igual o distinta con halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ o trifluorometilo,
- 45

así como sus diastereómeros, racematos, tautómeros, polimorfos, solvatos y sales fisiológicamente compatibles, son adecuados para la profilaxis y la terapia de enfermedades hiperproliferativas y en particular de enfermedades tumorales.

Así, los compuestos de acuerdo con la invención impiden sorprendentemente la interacción entre proteínas BET, en particular BRD4, y un péptido histona 4 acetilada e inhiben por consiguiente el crecimiento de células cancerígenas y tumorales.

Se prefieren aquellos compuestos de fórmula general (I), en la que

- 5 R¹ representa hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, fluoro-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, fluoro-alcoxi C₁-C₆, halógeno o ciano,
o
representa cicloalquilo C₃-C₈, cicloalcoxi C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈, arilo o heteroarilo con 5 o 6 átomos de anillo, que eventualmente pueden estar mono- o polisustituidos, de manera igual o distinta con alquilo C₁-C₆, fluoro-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, fluoro-alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, heteroarilo o arilo,
- 10 R² representa metilo o metilamino,
- R³ representa ciano, -C(=O)-OR⁸, -C(=O)-R⁹ o -C(=O)-NR⁶R⁷,
o
15 representa un sistema de anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre sí del grupo O, N o S, que puede ser opcionalmente aromático o también no aromático y eventualmente puede estar mono- o polisustituido, de manera igual o distinta con R⁵,
- R⁴ representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo o ciano,
- 20 R⁵ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈, fluoro-alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, alcoxi(C₁-C₃)-alquilo C₁-C₃, ariloxi-alquilo C₁-C₃, aril-alcoxi(C₁-C₃)-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₆, halógeno, ciano u oxo,
- R⁶ y R⁷ independientemente entre sí representan hidrógeno o representan -NH-C(=O)-R¹⁵,
o
25 representan alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₈, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₈, bicicloalquilo C₆-C₁₂, espirocicloalquilo C₅-C₁₁, heterobicicloalquilo C₆-C₁₂ o heteroespirocicloalquilo C₅-C₁₁, que eventualmente pueden estar mono- o polisustituidos, de manera igual o distinta con alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, fenoxi, hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈, heteroarilo o arilo, o representan el grupo



- 30 en el que
- R¹⁰ y R¹¹ juntos representan alquilenos C₃-C₆ o heteroalquilenos C₃-C₆, que eventualmente pueden estar mono- o polisustituidos, de manera igual o distinta con halógeno, oxo, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, alcoxi(C₁-C₃)-alquilo C₁-C₃, alquil(C₁-C₃)-carbonilo, y en el que "*" indica el punto de enlace al resto de la molécula,
- 35 R⁸ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo o heteroarilo, que eventualmente pueden estar mono- o polisustituidos, de manera igual o distinta con alquilo C₁-C₆, fluoro-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, fluoro-alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, nitro, heteroarilo o arilo,
- R⁹ representa heterocicloalquilo C₃-C₈, espiroheterocicloalquilo C₅-C₁₁, heterobicicloalquilo C₆-C₁₂ o representa un heterociclo puenteado, que está constituido por de 7 a 15 átomos de anillo, que eventualmente pueden estar mono- o polisustituidos, de manera igual o distinta con alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈, fluoro-alquilo C₁-C₆, arilo, ariloxi, aril-alquilo C₁-C₂, -C(=O)-O-alquilo C₁-C₆, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, fluoro-alcoxi C₁-C₆, halógeno, ciano u oxo, y
- 40 R¹⁵ representa alquilo C₁-C₆, fluoro-alquilo C₁-C₃, fenilo o fenil-alquilo C₁-C₂, en el que el fenilo y el fenilo contenido en fenil-alquilo C₁-C₂ por su parte eventualmente pueden estar mono- o polisustituidos, de manera igual o distinta con halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ o trifluorometilo,
- 45

así como sus diastereómeros, racematos, tautómeros, polimorfos, solvatos y sales fisiológicamente compatibles.

Se prefieren especialmente aquellos compuestos de fórmula general (I), en la que

- R¹ representa hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ o fluoro-alcoxi C₁-C₃,
o

representa heteroarilo con 5 o 6 átomos de anillo, que eventualmente puede estar mono- o polisustituido, de manera igual o distinta con alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, halógeno o ciano,

R² representa metilo,

5 R³ representa -C(=O)-OR⁸, -C(=O)-R⁹ o -C(=O)-NR⁶R⁷,

representa un sistema de anillo aromático de 5 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre sí del grupo O, N o S, que eventualmente puede estar mono- o polisustituido, de manera igual o distinta con R⁵,

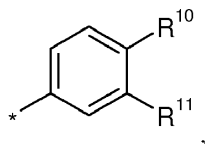
10 R⁴ representa cloro,

R⁵ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₆, fluoro-alquilo C₁-C₃, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₃, alcoxi(C₁-C₃)-alquilo C₁-C₃, ariloxi-alquilo C₁-C₃, aril-alcoxi(C₁-C₃)-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, halógeno, o ciano,

15 R⁶ y R⁷ independientemente entre sí representan hidrógeno o representan -NH-C(=O)-R¹⁵,

representan alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₈, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₈, bicicloalquilo C₆-C₁₂, espirocicloalquilo C₅-C₁₁, heterobicicloalquilo C₆-C₁₂ o heteroespirocicloalquilo C₅-C₁₁, que eventualmente pueden estar mono- o polisustituidos, de manera igual o distinta con alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, fenoxi, hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈, heteroarilo o arilo, o representan el grupo

20

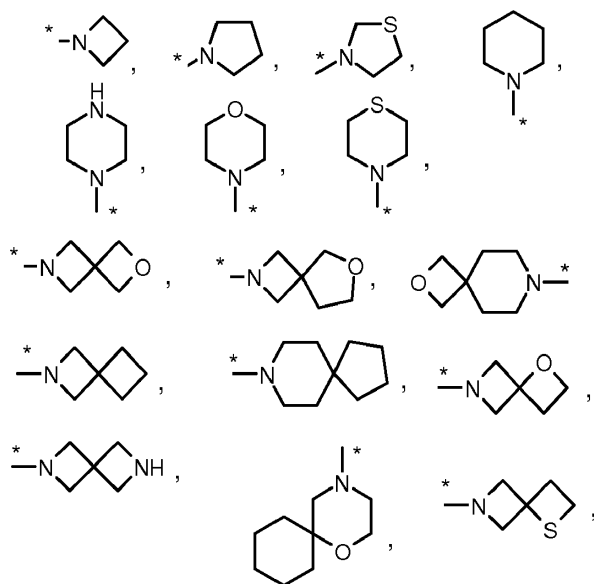


en el que

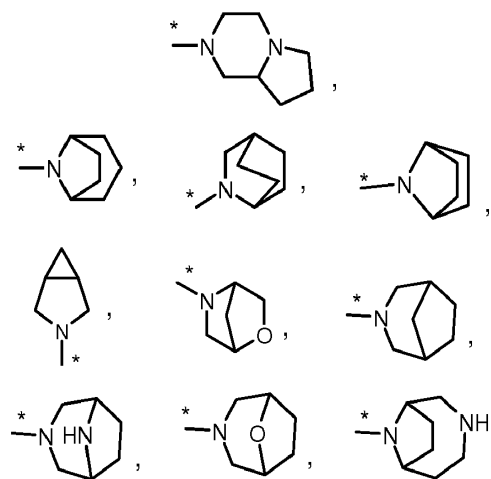
25 R¹⁰ y R¹¹ juntos representan alquileno C₃-C₆ o heteroalquileno C₃-C₆, que eventualmente pueden estar mono- o polisustituidos, de manera igual o distinta con halógeno, oxo, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, alcoxi(C₁-C₃)-alquilo C₁-C₃, alquil(C₁-C₃)-carbonilo, y en el que "*" indica el punto de enlace al resto de la molécula,

R⁸ representan alquilo C₁-C₆,

R⁹ representa uno de los siguientes grupos



30



5 que eventualmente pueden estar mono- o polisustituidos, de manera igual o distinta con alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈, fluoro-alquilo C₁-C₆, arilo, ariloxi, aril-alquilo C₁-C₂, -C(=O)-O-alquilo C₁-C₆, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, fluoro-alcoxi C₁-C₆, halógeno, ciano u oxo, y en los que "*" indica el punto de enlace al resto de la molécula, y

10 R¹⁵ representa alquilo C₁-C₃, trifluorometilo, fenilo o bencilo, en el que el fenilo y el bencilo contenido en bencilo por su parte eventualmente pueden estar mono- o polisustituidos, de manera igual o distinta con flúor, cloro, bromo, metilo o metoxi,

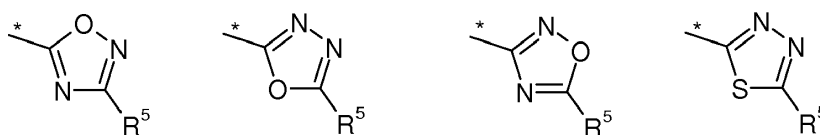
así como sus diastereómeros, racematos, tautómeros, polimorfos, solvatos y sales fisiológicamente compatibles.

Se prefieren muy especialmente aquellos compuestos de fórmula general (I), en la que

15 R¹ representa hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ o fluoro-alcoxi C₁-C₃,
o
representa heteroarilo con 5 átomos de anillo, que eventualmente puede estar mono- o polisustituido, de manera igual o distinta con alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₃,

R² representa metilo,

20 R³ representa -C(=O)-OR⁸, -C(=O)-R⁹ o -C(=O)-NR⁶R⁷,
o
representa uno de los siguientes sistemas de anillo

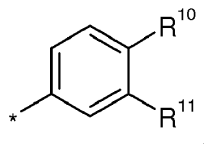


en los que "*" indica el punto de enlace al resto de la molécula,

R⁴ representa cloro,

25 R⁵ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₆, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, alcoxi(C₁-C₃)-alquilo C₁-C₃, fenoxi-alquilo C₁-C₃ o benciloxi-alquilo C₁-C₃,

30 R⁶ y R⁷ independientemente entre sí representan hidrógeno o representan -NH-C(=O)-R¹⁵,
o
representan alquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₈, fenilo, heteroarilo con 5 o 6 átomos de anillo, o cicloalquilo C₃-C₈, que eventualmente pueden estar mono- o polisustituidos, de manera igual o distinta con alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, fenoxi, hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈, heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo, o representan el grupo



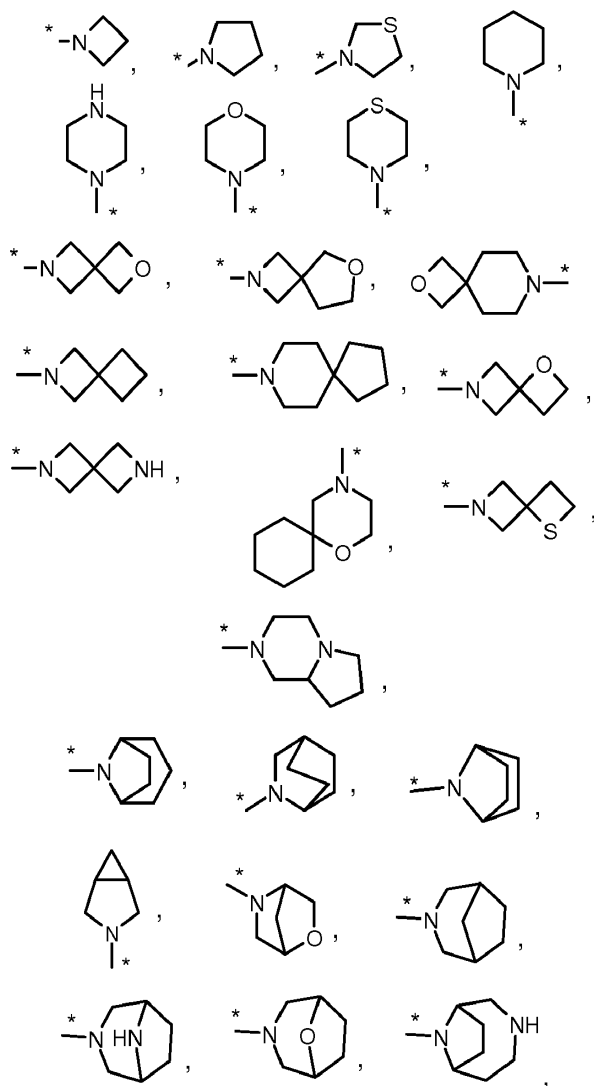
en el que

R¹⁰ y R¹¹ juntos representan alquileo C₃-C₄ o heteroalquileo C₃-C₄, que eventualmente pueden estar mono- o polisustituídos, de manera igual o distinta con halógeno, oxo, hidroxilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquil(C₁-C₃)-carbonilo, y en el que "*" indica el punto de enlace al resto de la molécula,

5

R⁸ representa alquilo C₁-C₄,

R⁹ representa uno de los siguientes grupos



10

15

que eventualmente pueden estar mono- o polisustituídos, de manera igual o distinta con alquilo C₁-C₄, fenilo, fenoxi, bencilo, -C(=O)-O-alquilo C₁-C₄, heteroarilo de 5 o 6 miembros, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, flúor, ciano u oxo, y en los que "*" indica el punto de enlace al resto de la molécula, y

R¹⁵ representa alquilo C₁-C₃,

así como sus diastereómeros, racematos, tautómeros, polimorfos, solvatos y sales fisiológicamente compatibles.

Aún se prefieren más aquellos compuestos de fórmula general (I), en la que

R¹ representa hidrógeno, alcoxi C₁-C₃ o fluoro-alcoxi C₁-C₃,

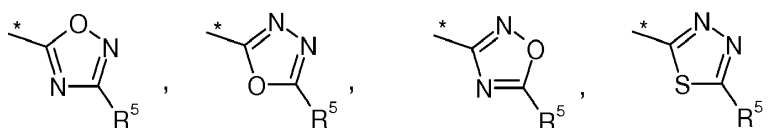
o

representa oxazolilo o isoxazolilo, que eventualmente pueden estar mono- o polisustituídos, de manera igual o distinta con alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₃,

25

R² representa metilo,

R³ representa -C(=O)-OR⁸, -C(=O)-R⁹ o -C(=O)-NR⁶R⁷,
o representa uno de los siguientes sistemas de anillo



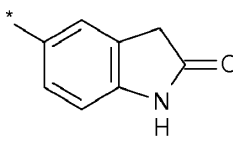
en los que "*" indica el punto de enlace al resto de la molécula,

5 R⁴ representa cloro,

R⁵ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃-, cicloalquilo C₃-C₆, piridinilo o benciloxi-alquilo C₁-C₃,

R⁶ y R⁷ independientemente entre sí representan hidrógeno o representan -NH-C(=O)-R¹⁵,

10 o representan alquilo C₁-C₆, que eventualmente puede estar mono- o polisustituido, de manera igual o distinta con heterocicloalquilo C₃-C₈, o representan el grupo

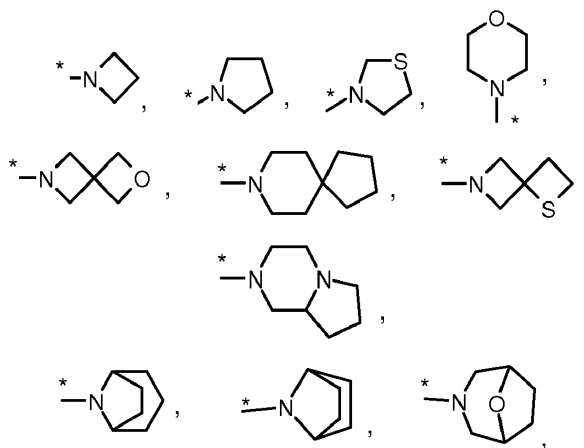


en el que "*" indica el punto de enlace al resto de la molécula,

R⁸ representa etilo o *terc*-butilo,

R⁹ representa uno de los siguientes grupos

15



20

que eventualmente pueden estar mono- o polisustituidos, de manera igual o distinta con alquilo C₁-C₄, fenoxi, bencilo, -C(=O)-O-alquilo C₁-C₄, flúor u oxo, y en los que "*" indica el punto de enlace al resto de la molécula, y

R¹⁵ representa alquilo C₁-C₃,

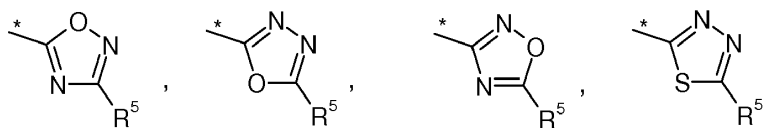
así como sus diastereómeros, racematos, tautómeros, polimorfos, solvatos y sales fisiológicamente compatibles.

Se prefieren sumamente aquellos compuestos de fórmula general (I), en la que

25 R¹ representa hidrógeno, metoxi, trifluorometoxi o representa 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo,

R² representa metilo,

R³ representa -C(=O)-OR⁸, -C(=O)-R⁹ o -C(=O)-NR⁶R⁷ o
representa uno de los siguientes sistemas de anillo

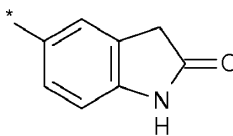


en los que "*" indica el punto de enlace al resto de la molécula,

R⁴ representa cloro,

R⁵ representa metilo, *iso*-propilo, ciclopropilo, piridin-3-ilo o benciloximetilo,

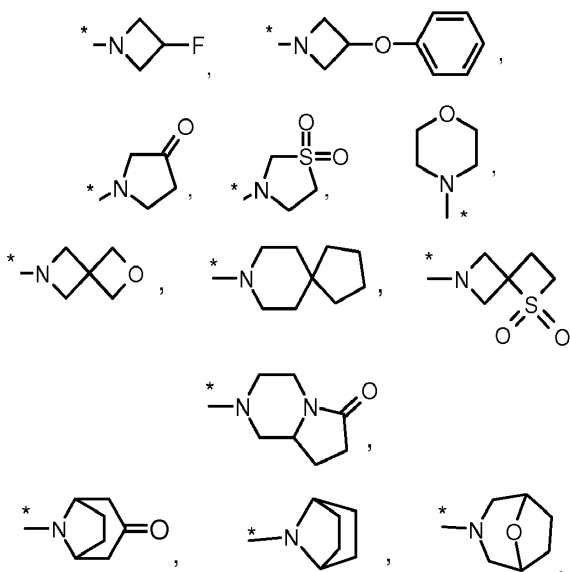
- 5 R⁶ y R⁷ independientemente entre sí representan hidrógeno o representan -NH-C(=O)-R¹⁵,
o
representan etilo que eventualmente puede estar monosustituido con morfolinilo, o representa el grupo



en el que "*" indica el punto de enlace al resto de la molécula,

- 10 R⁸ representa etilo o *terc*-butilo,

R⁹ representa uno de los siguientes grupos



15

en los que "*" indica el punto de enlace al resto de la molécula, y

R¹⁵ representa metilo,

así como sus diastereómeros, racematos, tautómeros, polimorfos, solvatos y sales fisiológicamente compatibles.

- 20 Además son interesantes aquellos compuestos de fórmula general I, en la que

R¹ representa hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, halógeno, ciano, o representa arilo, que puede estar mono- o polisustituido, de manera igual o distinta con alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, heteroarilo o arilo, o representa cicloalquilo C₃-C₈, cicloalcoxi C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈, arilo o heteroarilo con 5-6 átomos de anillo y 1-3 heteroátomos del grupo N, O y S, que puede estar mono- o polisustituido, de manera igual o distinta con alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, heteroarilo o arilo, o representa el grupo -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁶R⁷, -C(O)R¹⁴, -S(O)₂-alquil C₁-C₆, -S(O)₂OR⁸ o -S(O)₂NR⁶R⁷,

25

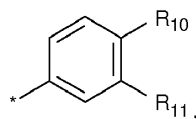
R² representa hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ o representa -NR⁶R⁷,

R³ representa un grupo -C(O)OR⁸, -C(O)R⁹, -C(O)NR⁶R⁷ o representa ciano, o representa un sistema de anillo de 5-6 miembros, que contiene 0-4 heteroátomos seleccionados del grupo O, N o S, que puede ser opcionalmente aromático o también no aromático y puede llevar otros restos R⁵,

R⁴ representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo o ciano,

5 R⁵ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈, halo-alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, halógeno, ciano u oxo,

10 R⁶ y R⁷ independientemente entre sí representan hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₈, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₈, bicicloalquilo C₆-C₁₂, espirocicloalquilo C₅-C₁₁, heterobicycloalquilo C₆-C₁₂ o heteroespirocicloalquilo C₅-C₁₁, que puede llevar otros sustituyentes del grupo alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, fenoxi, hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈, heteroarilo o arilo, o representan el grupo



en la que

15 R¹⁰ y R¹¹ juntos forman un anillo de cicloalquilo de 5 a 8 miembros o de heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros con 1-3 heteroátomos del grupo N, O y S, que eventualmente puede estar mono- o polisustituido de manera igual o distinta con halógeno, hidroxilo, ciano, nitro y/o con un resto alquilo C₁-C₃, halo-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alcoxi(C₁-C₆)-alquilo C₁-C₆ y/o alquil(C₁-C₆)-carbonilo y puede estar contenido en el anillo un grupo -C(O)- o -S(O)₂

20 R⁸ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈, arilo o heteroarilo, que puede estar mono- o polisustituido, de manera igual o distinta con alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, nitro, heteroarilo o arilo,

25 R⁹ representa el grupo de un heterociclo mono- o bicíclico con 3-14 átomos de anillo, un espiroheterociclo que está constituido por 5-12 átomos de anillo o un heterociclo puenteado que está constituido por 7-15 átomos de anillo, que puede contener en cada caso 0, 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos adicionales del grupo N, O y S y que eventualmente puede estar mono- o polisustituido con alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈, halo-alquilo C₁-C₆, arilo, ariloxi, alquil(C₁-C₂)-arilo, -C(O)-O-alquilo C₁-C₆, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, halógeno, ciano u oxo y

R¹² y R¹³ independientemente entre sí representan hidrógeno, alquilo C₁-C₆,

30 R¹⁴ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, amino, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈, arilo o heteroarilo, que puede estar mono- o polisustituido, de manera igual o distinta con alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, nitro, heteroarilo o arilo,

así como sus diastereómeros, racematos, metabolitos y sales fisiológicamente compatibles.

Además son interesantes aquellos compuestos de fórmula general I, en la que

35 R¹ representa hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, halógeno o ciano, o representa arilo, que puede estar mono- o polisustituido, de manera igual o distinta con alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, heteroarilo o arilo, o representa cicloalquilo C₃-C₈, cicloalcoxi C₃-C₈, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo con 1-3 heteroátomos del grupo N, O y S, que puede estar mono- o polisustituido, de manera igual o distinta con alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, oxo, halógeno o ciano,

40 R² representa metilo o representa metilamino,

R³ representa un grupo -C(O)OR⁸, -C(O)R⁹, -C(O)NR⁶R⁷ o representa ciano, o representa un sistema de anillo de 5 a 6 miembros, que contiene 0-3 heteroátomos seleccionados del grupo O, N o S, que puede ser opcionalmente aromático o también no aromático y puede llevar otros restos R⁵,

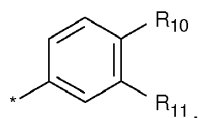
R⁴ representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo o ciano,

45 R⁵ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈, halo-alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, halógeno, ciano u oxo,

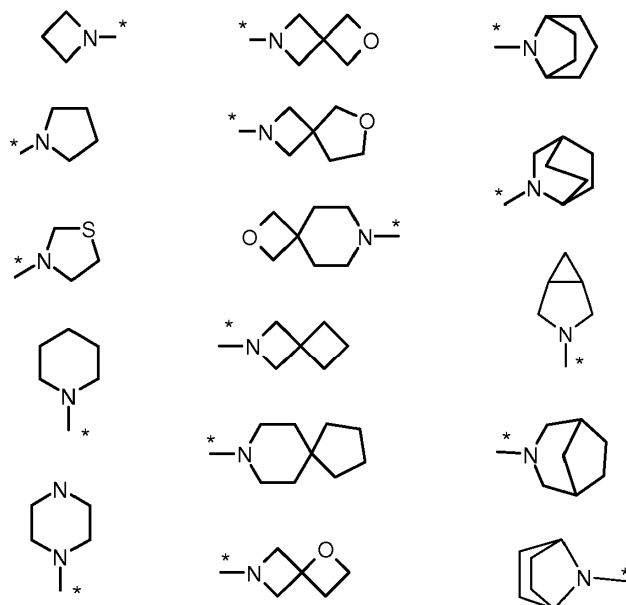
R⁶ y R⁷ independientemente entre sí representan hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, heterocicloalquilo C₃-C₈, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₈, bicicloalquilo C₆-C₁₂, espirocicloalquilo C₅-C₁₁, heterobicycloalquilo C₆-

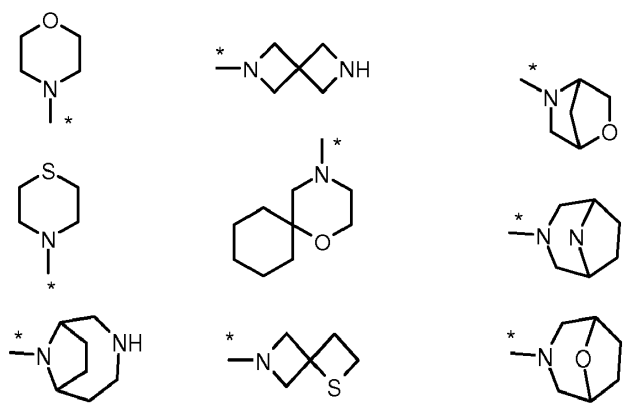
Especialmente son interesantes también aquellos compuestos de fórmula general I, en la que

- R¹ representa hidrógeno,
 R² representa metilo,
 5 R³ representa un grupo -C(O)OR⁸, -C(O)R⁹ o -C(O)NR⁶R⁷, o representa un sistema de anillo aromático de 5 miembros, que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo O, N o S, que puede llevar opcionalmente otros restos R⁵,
 R⁴ representa cloro,
 R⁵ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈, halo-alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, halógeno, ciano u oxo,
 10 R⁶ y R⁷ independientemente entre sí representan hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, heterocicloalquilo C₃-C₈, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₈, bicicloalquilo C₆-C₁₂ o espirocicloalquilo C₅-C₁₁, que puede llevar otros sustituyentes del grupo alquilo C₁-C₃, halo-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halo-alcoxi C₁-C₃, fenoxi, hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈, heteroarilo o arilo o representan el grupo



- 15 en el que
 R¹⁰ y R¹¹ juntos forman un anillo de cicloalquilo de 5 a 6 miembros o de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros con 1-3 heteroátomos del grupo N, O y S, que eventualmente puede estar mono- o polisustituido de manera igual o distinta con halógeno, hidroxilo, ciano, oxo, nitro y/o con un resto alquilo C₁-C₃, halo-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alcoxi(C₁-C₆)-alquilo C₁-C₆, y/o alquil(C₁-C₆)-carbonilo y puede estar contenido en el anillo un grupo -C(O) o -S(O)₂,
 20 R⁸ representa etilo o terc-butilo,
 R⁹ representa un heterociclo mono- o bicíclico, un espiroheterociclo o un heterociclo puenteado del grupo

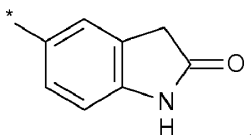




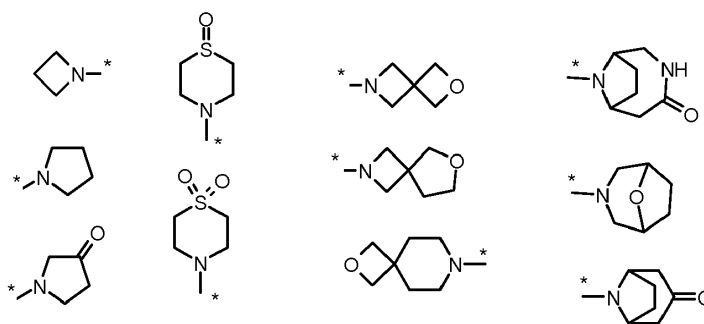
5 y que eventualmente puede estar mono- o polisustituido con alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈, halo-alquilo C₁-C₆, arilo, ariloxi, alquil(C₁-C₂)-arilo, -C(O)-O-alquilo C₁-C₆, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, halógeno, ciano u oxo, así como sus diastereómeros, racematos, metabolitos y sales fisiológicamente compatibles.

Aún son más interesantes aquellos compuestos de fórmula general I, en la que

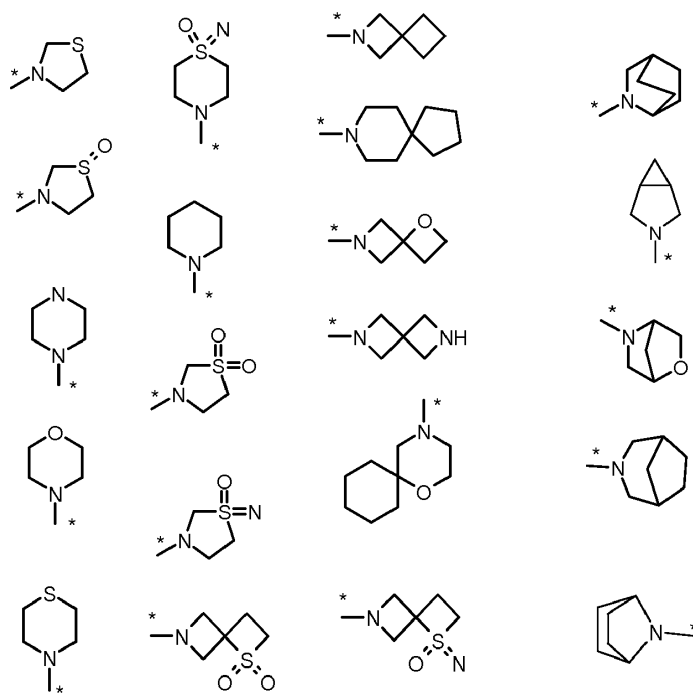
- 10 R¹ representa hidrógeno,
 R² representa metilo,
 R³ representa un grupo -C(O)OR⁸, -C(O)R⁹ o -C(O)NR⁶R⁷, o representa un sistema de anillo aromático de 5 miembros, que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo O, N o S, que puede llevar opcionalmente otros restos R⁵,
 R⁴ representa cloro,
 15 R⁵ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈, halo-alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, halógeno, ciano u oxo,
 R⁶ y R⁷ independientemente entre sí representan hidrógeno, etilo o el grupo



- R⁸ representa etilo o terc-butilo,
 R⁹ representa un heterociclo mono- o bicíclico, un espiroheterociclo o un heterociclo puenteado del grupo



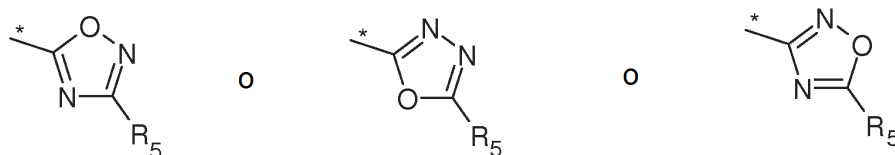
20



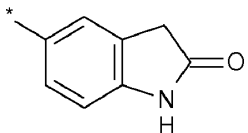
5 y que eventualmente puede estar mono- o polisustituido con alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈, halo-alquilo C₁-C₆, arilo, fenoxi, alquil(C₁-C₂)-arilo, -C(O)-O-alquilo C₁-C₆, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, halógeno, ciano u oxo, así como sus diastereómeros, racematos, metabolitos y sales fisiológicamente compatibles.

También son especialmente interesantes aquellos compuestos de fórmula general I, en la que

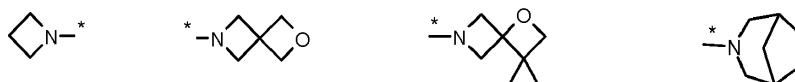
10 R¹ representa hidrógeno,
 R² representa metilo,
 R³ representa un grupo -C(O)OR⁸, -C(O)R⁹ o -C(O)NR⁶R⁷ o representa un sistema de anillo de 5 miembros, que contiene 2-3 heteroátomos y otro resto R⁵ de estructura

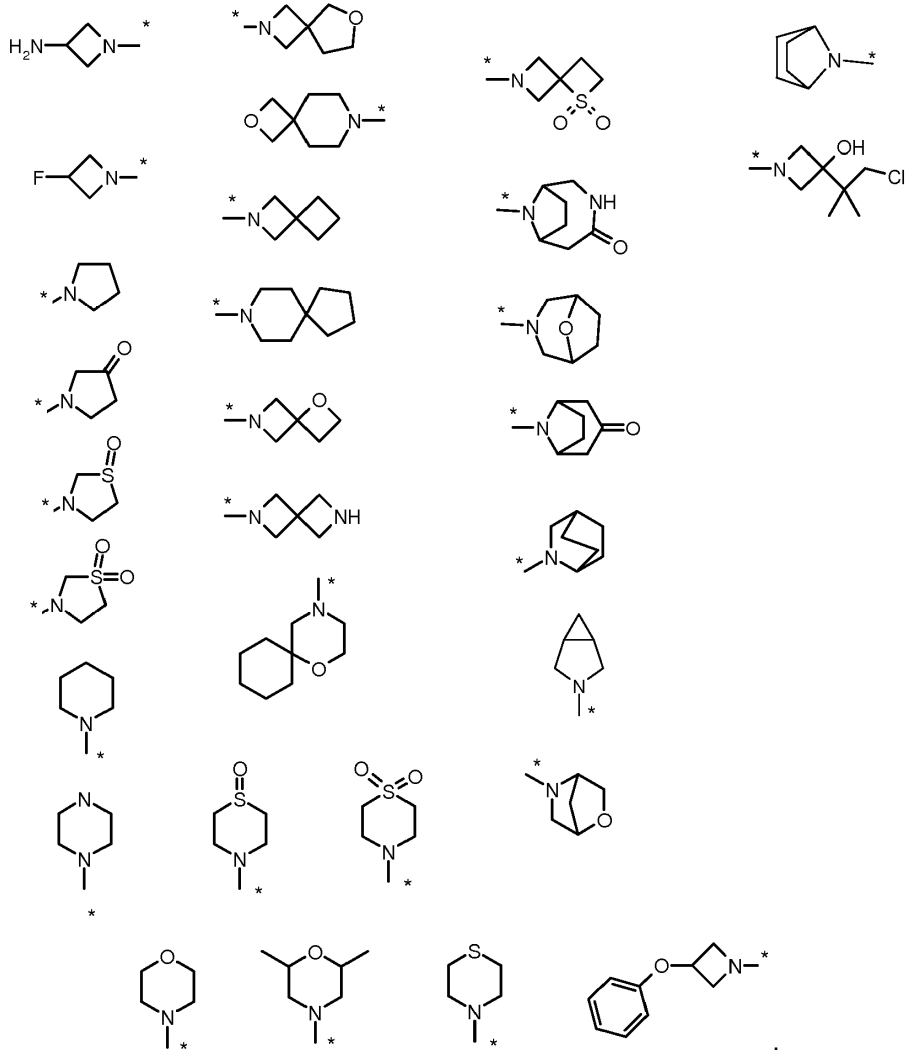


15 R⁴ representa cloro,
 R⁵ representa hidrógeno, metilo, etilo, propilo, iso-propilo, ciclopropilo o terc-butilo,
 R⁶ y R⁷ independientemente entre sí representan hidrógeno, etilo o el grupo



R⁸ representa etilo o terc-butilo,
 R⁹ representa el grupo

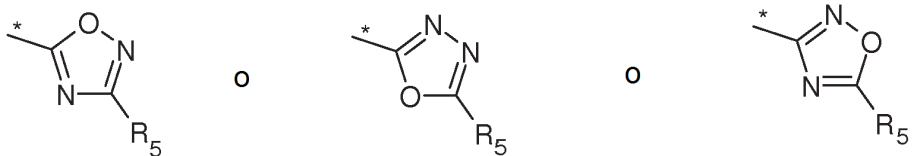




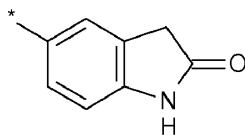
así como sus diastereómeros, racematos, metabolitos y sales fisiológicamente compatibles.

Especialmente son interesantes aquellos compuestos de fórmula general I, en la que

- 5 R^1 representa hidrógeno,
 R^2 representa metilo,
 R^3 representa un grupo $-C(O)OR^8$, $-C(O)R^9$ o $-C(O)NR^6R^7$ o representa un sistema de anillo 5 miembros con 3 heteroátomos y otro resto R^5 de estructura

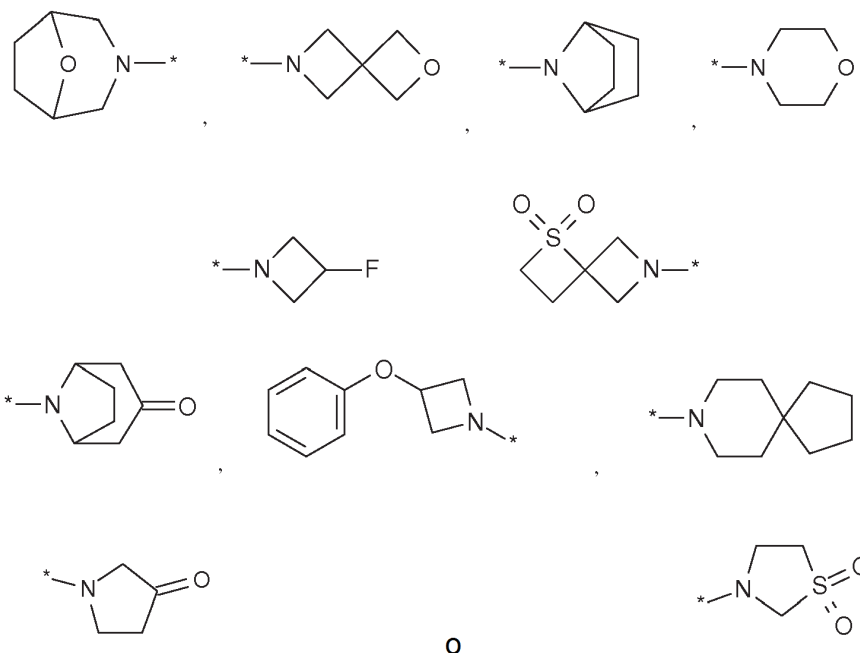


- 10 R^4 representa cloro,
 R^5 representa metilo, iso-propilo o ciclopropilo,
 R^6 y R^7 independientemente entre sí representan hidrógeno, etilo o el grupo



- R^8 representa etilo o terc-butilo,

R⁹ representa el grupo



así como sus diastereómeros, racematos, metabolitos y sales fisiológicamente compatibles.

- 5 En la fórmula general (I) puede representar R¹ hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, halógeno o ciano, o puede representar cicloalquilo C₃-C₈, cicloalcoxi C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈, arilo o heteroarilo con 5 o 6 átomos de anillo, que eventualmente pueden estar mono- o polisustituidos, de manera igual o distinta con alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, heteroarilo o arilo, o puede representar -C(=O)-OR⁸, -C(=O)-NR¹²R¹³, -C(=O)-R¹⁴, -S(=O)₂-alquilo C₁-C₆, -S(=O)₂-OR⁸ o -S(=O)₂-NR¹²R¹³.
- 10 En la fórmula general (I) representa R¹ preferentemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, fluoro-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, fluoro-alcoxi C₁-C₆, halógeno o ciano, o representa cicloalquilo C₃-C₈, cicloalcoxi C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈, arilo o heteroarilo con 5 o 6 átomos de anillo, que eventualmente pueden estar mono- o polisustituidos, de manera igual o distinta con alquilo C₁-C₆, fluoro-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, fluoro-alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, heteroarilo o arilo.
- 15 En la fórmula general (I) representa R¹ de manera especialmente preferente hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ o fluoro-alcoxi C₁-C₃, o representa heteroarilo con 5 o 6 átomos de anillo, que eventualmente puede estar mono- o polisustituido, de manera igual o distinta con alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, halógeno o ciano.
- 20 En la fórmula general (I) representa R¹ de manera muy especialmente preferente hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ o fluoro-alcoxi C₁-C₃, o representa heteroarilo con 5 átomos de anillo, que eventualmente puede estar mono- o polisustituido, de manera igual o distinta con alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₃.
- 25 En la fórmula general (I) representa R¹ aún más preferentemente hidrógeno, alcoxi C₁-C₃ o fluoro-alcoxi C₁-C₃, o representa oxazolilo o isoxazolilo, que eventualmente pueden estar mono- o polisustituidos, de manera igual o distinta con alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₃.
- En la fórmula general (I) representa R¹ de manera sumamente preferente hidrógeno, metoxi, trifluorometoxi o representa 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo.
- En la fórmula general (I) representa R¹ además de manera sumamente preferente representa hidrógeno.
- En la fórmula general (I) representa R¹ además de manera sumamente preferente metoxi.
- 30 En la fórmula general (I) representa R¹ además de manera sumamente preferente trifluorometoxi.
- En la fórmula general (I) representa R¹ además de manera sumamente preferente 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo.

En la fórmula general (I) puede representar R^2 hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o representa $-NR^6R^7$.

En la fórmula general (I) representa R^2 también alquilo C_1-C_3 o alquil(C_1-C_3)-amino.

En la fórmula general (I) representa R^2 también alquilo C_1-C_3 .

En la fórmula general (I) representa R^2 preferentemente metilo o metilamino.

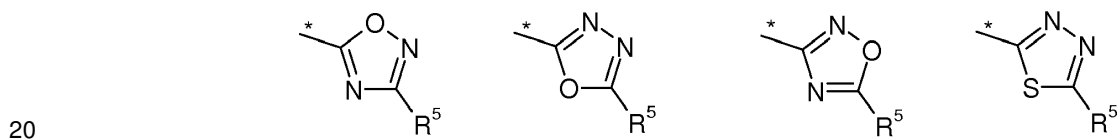
5 En la fórmula general (I) representa R^2 de manera especialmente preferente metilo.

En la fórmula general (I) puede representar R^3 ciano, $-C(=O)-OR^8$, $-C(=O)-R^9$ o $-C(=O)-NR^6R^7$, o puede representar un sistema de anillo de 5 o 6 miembros, que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre sí del grupo O, N o S, que puede ser opcionalmente aromático o también no aromático y eventualmente puede estar mono- o polisustituido, de manera igual o distinta con R^5 .

10 En la fórmula general (I) representa R^3 preferentemente ciano, $-C(=O)-OR^8$, $-C(=O)-R^9$ o $-C(=O)-NR^6R^7$, o representa un sistema de anillo de 5 o 6 miembros, que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre sí del grupo O, N o S, que puede ser opcionalmente aromático o también no aromático y eventualmente puede estar mono- o polisustituido, de manera igual o distinta con R^5 .

15 En la fórmula general (I) representa R^3 de manera especialmente preferente $-C(=O)-OR^8$, $-C(=O)-R^9$ o $-C(=O)-NR^6R^7$, o representa un sistema de anillo aromático de 5 miembros, que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre sí del grupo O, N o S, que eventualmente puede estar mono- o polisustituido, de manera igual o distinta con R^5 .

En la fórmula general (I) representa R^3 de manera muy especialmente preferente $-C(=O)-OR^8$, $-C(=O)-R^9$ o $-C(=O)-NR^6R^7$, o representa uno de los siguientes sistemas de anillo



en los que "*" indica el punto de enlace al resto de la molécula.

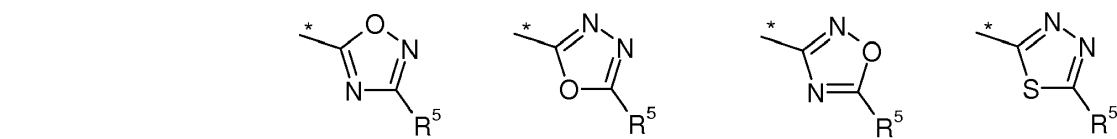
En la fórmula general (I) representa R^3 de manera muy especialmente preferente $-C(=O)-OR^8$, $-C(=O)-R^9$ o $-C(=O)-NR^6R^7$.

En la fórmula general (I) representa R^3 de manera muy especialmente preferente $-C(=O)-OR^8$.

25 En la fórmula general (I) representa R^3 de manera muy especialmente preferente $-C(=O)-R^9$.

En la fórmula general (I) representa R^3 de manera muy especialmente preferente $-C(=O)-NR^6R^7$.

En la fórmula general (I) representa R^3 de manera muy especialmente preferente uno de los siguientes sistemas de anillo



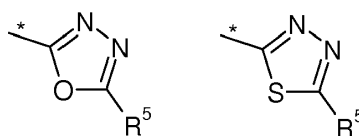
en los que "*" indica el punto de enlace al resto de la molécula.

En la fórmula general (I) representa R^3 de manera muy especialmente preferente uno de los siguientes sistemas de anillo



en los que "*" indica el punto de enlace al resto de la molécula.

En la fórmula general (I) representa R^3 de manera muy especialmente preferente uno de los siguientes sistemas de anillo



en los que “*” indica el punto de enlace al resto de la molécula.

En la fórmula general (I) puede representar R⁴ hidrógeno, flúor, cloro, bromo o ciano.

En la fórmula general (I) puede representar R⁴ también hidrógeno, flúor o cloro.

- 5 En la fórmula general (I) representa R⁴ de manera especialmente preferente cloro.

En la fórmula general (I) puede representar R⁵ hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈, halo-alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, alcoxi(C₁-C₃)-alquilo C₁-C₃, ariloxi-alquilo C₁-C₃, aril-alcoxi(C₁-C₃)-alquilo C₁-C₃, halo-alcoxi C₁-C₆, halógeno, ciano u oxo.

- 10 En la fórmula general (I) representa R⁵ preferentemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈, fluoro-alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, alcoxi(C₁-C₃)-alquilo C₁-C₃, ariloxi-alquilo C₁-C₃, aril-alcoxi(C₁-C₃)-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₆, halógeno, ciano u oxo.

En la fórmula general (I) representa R⁵ de manera especialmente preferente hidrógeno, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₆, fluoro-alquilo C₁-C₃, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₃, alcoxi(C₁-C₃)-alquilo C₁-C₃, ariloxi-alquilo C₁-C₃, aril-alcoxi(C₁-C₃)-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, halógeno, o ciano.

- 15 En la fórmula general (I) representa R⁵ de manera muy especialmente preferente hidrógeno, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₆, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, alcoxi(C₁-C₃)-alquilo C₁-C₃, fenoxi-alquilo C₁-C₃ o benciloxi-alquilo C₁-C₃.

En la fórmula general (I) representa R⁵ aún más preferentemente hidrógeno, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, piridinilo o benciloxi-alquilo C₁-C₃.

- 20 En la fórmula general (I) representa R⁵ aún más preferentemente alquilo C₁-C₃.

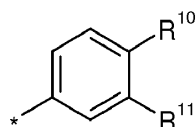
En la fórmula general (I) representa R⁵ de manera sumamente preferente metilo, *iso*-propilo, ciclopropilo, piridin-3-ilo o benciloximetilo.

- 25 En la fórmula general (I) pueden representar R⁶ y R⁷ independientemente entre sí hidrógeno o pueden representar -NH-C(=O)-R¹⁵, o pueden representar alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₈, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₈, bicicloalquilo C₆-C₁₂, espirocicloalquilo C₅-C₁₁, heterobicicloalquilo C₆-C₁₂ o heteroespirocicloalquilo C₅-C₁₁, que eventualmente pueden estar mono- o polisustituídos, de manera igual o distinta con alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, fenoxi, hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈, heteroarilo o arilo, o pueden representar el grupo



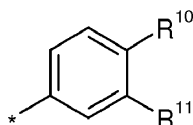
en el que R¹⁰ y R¹¹ juntos representan alquileno C₃-C₆ o heteroalquileno C₃-C₆, que eventualmente pueden estar mono- o polisustituídos, de manera igual o distinta con halógeno, oxo, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C₁-C₃, halo-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alcoxi(C₁-C₆)-alquilo C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)-carbonilo, y en el que “*” indica el punto de enlace al resto de la molécula.

- 35 En la fórmula general (I) representan R⁶ y R⁷ preferentemente e independientemente entre sí hidrógeno o representan -NH-C(=O)-R¹⁵, o representan alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₈, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₈, bicicloalquilo C₆-C₁₂, espirocicloalquilo C₅-C₁₁, heterobicicloalquilo C₆-C₁₂ o heteroespirocicloalquilo C₅-C₁₁, que eventualmente pueden estar mono- o polisustituídos, de manera igual o distinta con alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, fenoxi, hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈, heteroarilo o arilo, o representan el grupo
- 40



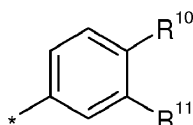
en el que R^{10} y R^{11} juntos representan alquileo C_3-C_6 o heteroalquileo C_3-C_6 , que eventualmente pueden estar mono- o polisustituidos, de manera igual o distinta con halógeno, oxo, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C_1-C_3 , fluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , fluoroalcoxi C_1-C_3 , alcoxi(C_1-C_3)-alquilo C_1-C_3 , alquil(C_1-C_3)-carbonilo, y el que "*" indica el punto de enlace al resto de la molécula.

- 5 En la fórmula general (I) representan R^6 y R^7 de manera muy especialmente preferente e independientemente entre sí hidrógeno o representan $-NH-C(=O)-R^{15}$, o representan alquilo C_1-C_6 , heterocicloalquilo C_3-C_8 , fenilo, heteroarilo con 5 o 6 átomos de anillo, o cicloalquilo C_3-C_8 , que eventualmente pueden estar mono- o polisustituidos, de manera igual o distinta con alquilo C_1-C_3 , fluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , fenoxi, hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo C_3-C_8 , heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo,
10 o representan el grupo



- en el que R^{10} y R^{11} juntos representan alquileo C_3-C_4 o heteroalquileo C_3-C_4 , que eventualmente pueden estar mono- o polisustituidos, de manera igual o distinta con halógeno, oxo, hidroxilo, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alquil(C_1-C_3)-carbonilo,
15 y en el que "*" indica el punto de enlace al resto de la molécula.

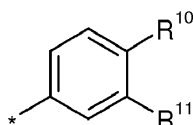
- En la fórmula general (I) representa además R^7 de manera muy especialmente preferente hidrógeno, y R^6 representa de manera muy especialmente preferente alquilo C_1-C_6 , heterocicloalquilo C_3-C_8 , fenilo, heteroarilo con 5 o 6 átomos de anillo, o representa cicloalquilo C_3-C_8 , que eventualmente pueden estar mono- o polisustituidos, de manera igual o distinta con alquilo C_1-C_3 , fluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , fenoxi, hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo C_3-C_8 , heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo,
20 o representa el grupo



- en el que R^{10} y R^{11} juntos representan alquileo C_3-C_4 o heteroalquileo C_3-C_4 , que eventualmente pueden estar mono- o polisustituidos, de manera igual o distinta con halógeno, oxo, hidroxilo, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alquil(C_1-C_3)-carbonilo,
25 y en el que "*" indica el punto de enlace al resto de la molécula.

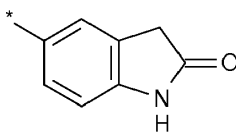
- En la fórmula general (I) representa además R^7 de manera muy especialmente preferente hidrógeno, y R^6 representa de manera muy especialmente preferente alquilo C_1-C_6 , heterocicloalquilo C_3-C_8 , fenilo, heteroarilo con 5 o 6 átomos de anillo, o representa cicloalquilo C_3-C_8 , que eventualmente pueden estar mono- o polisustituidos, de manera igual o distinta con alquilo C_1-C_3 , fluoroalquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , fenoxi, hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo C_3-C_8 , heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo.
30

En la fórmula general (I) representa además R^7 de manera muy especialmente preferente hidrógeno, y R^6 representa de manera muy especialmente preferente el grupo



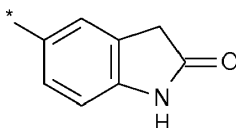
- 35 en el que R^{10} y R^{11} juntos representan alquileo C_3-C_4 o heteroalquileo C_3-C_4 , que eventualmente pueden estar mono- o polisustituidos, de manera igual o distinta con halógeno, oxo, hidroxilo, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , alquil(C_1-C_3)-carbonilo, y en el que "*" indica el punto de enlace al resto de la molécula.

- En la fórmula general (I) representan R^6 y R^7 aún más preferentemente e independientemente entre sí hidrógeno o representan $-NH-C(=O)-R^{15}$, o representan alquilo C_1-C_6 , que eventualmente puede estar mono- o polisustituido, de manera igual o distinta con heterocicloalquilo C_3-C_8 ,
40 o representan el grupo



en el que "*" indica el punto de enlace al resto de la molécula.

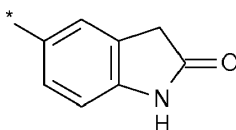
- 5 En la fórmula general (I) representa R^7 aún más preferentemente hidrógeno y R^6 representa aún más preferentemente alquilo C_1-C_6 , que eventualmente puede estar mono- o polisustituido, de manera igual o distinta con heterocicloalquilo C_3-C_8 , o representa el grupo



en el que "*" indica el punto de enlace al resto de la molécula.

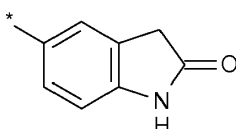
- 10 En la fórmula general (I) representa R^7 aún más preferentemente hidrógeno y R^6 representa aún más preferentemente alquilo C_1-C_6 , que eventualmente puede estar mono- o polisustituido, de manera igual o distinta con heterocicloalquilo C_3-C_8 .

En la fórmula general (I) representa R^7 aún más preferentemente hidrógeno y R^6 representa aún más preferentemente el grupo



- 15 en el que "*" indica el punto de enlace al resto de la molécula.

En la fórmula general (I) representan R^6 y R^7 de manera sumamente preferente e independientemente entre sí hidrógeno o representan $-NH-C(=O)-R^{15}$, o representan etilo, que eventualmente puede estar monosustituido con morfolinilo, o representan el grupo



- 20 en el que "*" indica el punto de enlace al resto de la molécula.

En la fórmula general (I) puede representar R^8 hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo C_3-C_8 , arilo o heteroarilo, que eventualmente pueden estar mono- o polisustituidos, de manera igual o distinta con alquilo C_1-C_6 , halo-alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , halo-alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, nitro, heteroarilo o arilo.

- 25 En la fórmula general (I) representa R^8 preferentemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , arilo o heteroarilo, que eventualmente pueden estar mono- o polisustituidos, de manera igual o distinta con alquilo C_1-C_6 , fluoro-alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , fluoro-alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, nitro, heteroarilo o arilo.

- 30 En la fórmula general (I) representa R^8 también preferentemente hidrógeno o representa alquilo C_1-C_6 , que eventualmente puede estar mono- o polisustituido, de manera igual o distinta, alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo, oxo, flúor, ciano, nitro, heteroarilo o arilo.

En la fórmula general (I) representa R^8 de manera especialmente preferente alquilo C_1-C_6 .

En la fórmula general (I) representa R^8 de manera muy especialmente preferente alquilo C_1-C_4 .

En la fórmula general (I) representa R^8 aún más preferentemente etilo o *tert*-butilo.

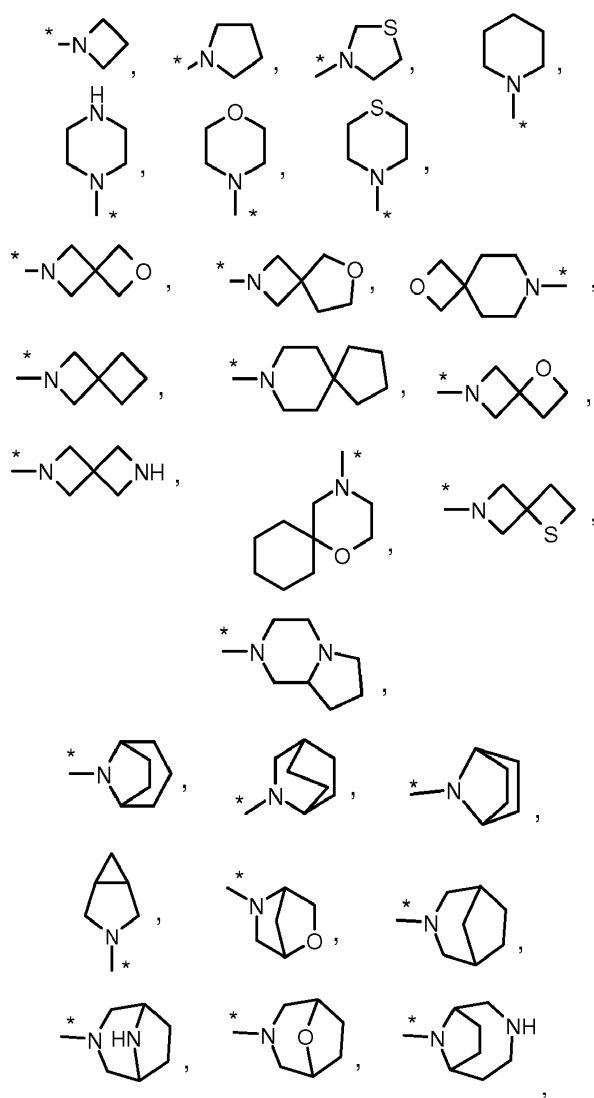
En la fórmula general (I) puede representar R⁹ heterocicloalquilo C₃-C₈, espiroheterocicloalquilo C₅-C₁₁, heterobicycloalquilo C₆-C₁₂ o representa un heterociclo puenteado, que está constituido por de 7 a 15 átomos de anillo, que eventualmente pueden estar mono- o polisustituidos, de manera igual o distinta con alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈, halo-alquilo C₁-C₆, arilo, ariloxi, aril-alquilo C₁-C₂, -C(=O)-O-alquilo C₁-C₆, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, halógeno, ciano u oxo.

5

En la fórmula general (I) representa R⁹ preferentemente heterocicloalquilo C₃-C₈, espiroheterocicloalquilo C₅-C₁₁, heterobicycloalquilo C₆-C₁₂ o representa un heterociclo puenteado, que está constituido por de 7 a 15 átomos de anillo, que eventualmente pueden estar mono- o polisustituidos, de manera igual o distinta con alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈, fluoro-alquilo C₁-C₆, arilo, ariloxi, aril-alquilo C₁-C₂, -C(=O)-O-alquilo C₁-C₆, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, fluoro-alcoxi C₁-C₆, halógeno, ciano u oxo.

10

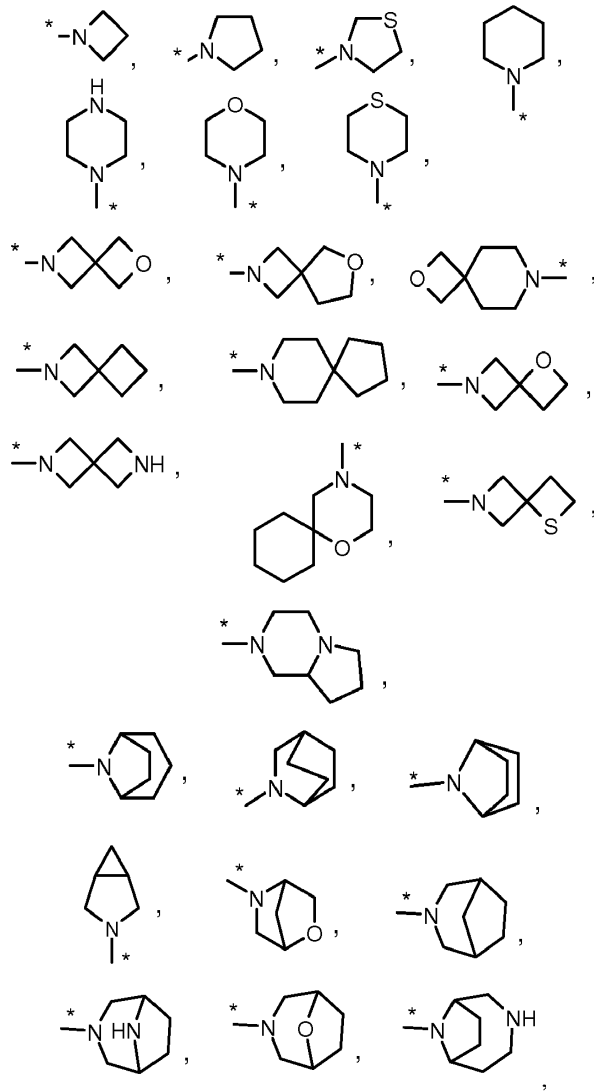
En la fórmula general (I) representa R⁹ de manera especialmente preferente uno de los siguientes grupos



15

20 que eventualmente pueden estar mono- o polisustituidos, de manera igual o distinta con alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈, fluoro-alquilo C₁-C₆, arilo, ariloxi, aril-alquilo C₁-C₂, -C(=O)-O-alquilo C₁-C₆, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, fluoro-alcoxi C₁-C₆, halógeno, ciano u oxo, y en los que "*" indica el punto de enlace al resto de la molécula.

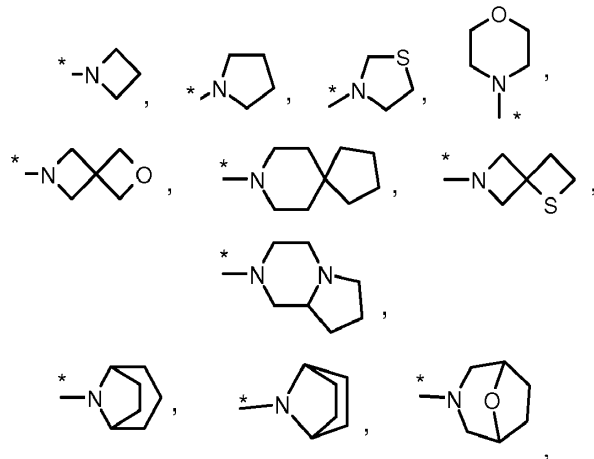
En la fórmula general (I) representa R⁹ de manera muy especialmente preferente uno de los siguientes grupos



5

10 que eventualmente pueden estar mono- o polisustituidos, de manera igual o distinta con alquilo C₁-C₄, fenilo, fenoxi, bencilo, -C(=O)-O-alquilo C₁-C₄, heteroarilo de 5 o 6 miembros, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, flúor, ciano u oxo, y en los que "*" indica el punto de enlace al resto de la molécula.

En la fórmula general (I) representa R⁹ aún más preferentemente uno de los siguientes grupos

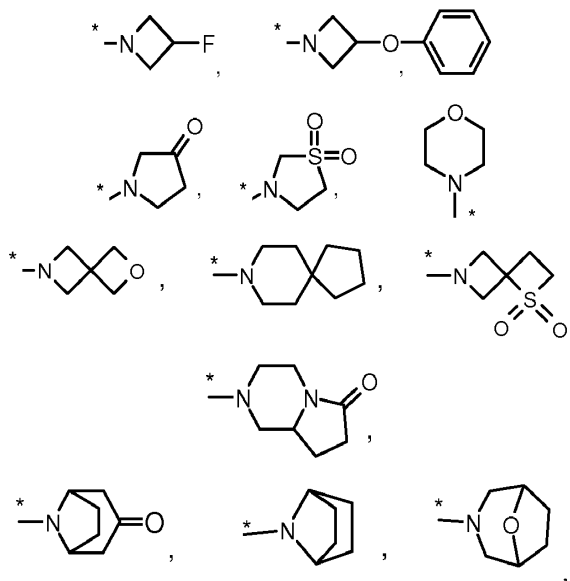


15

que eventualmente pueden estar mono- o polisustituidos, de manera igual o distinta con alquilo C₁-C₄, fenoxi, bencilo, -C(=O)-O-alquilo C₁-C₄, flúor u oxo,

y en los que “*” indica el punto de enlace al resto de la molécula.

En la fórmula general (I) representa R⁹ de manera sumamente preferente uno de los siguientes grupos



5

en los que “*” indica el punto de enlace al resto de la molécula.

En la fórmula general (I) pueden representar R¹² y R¹³ independientemente entre sí hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

10 En la fórmula general (I) pueden representar R¹² y R¹³ también independientemente entre sí hidrógeno o metilo.

En la fórmula general (I) puede representar R¹⁴ hidrógeno, alquilo C₁-C₆, amino, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈, arilo o heteroarilo, que eventualmente pueden estar mono- o polisustituídos, de manera igual o distinta con alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, nitro, heteroarilo o arilo.

15 En la fórmula general (I) puede representar R¹⁴ también alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo o heteroarilo, que pueden estar mono- o polisustituídos, de manera igual o distinta con alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, hidroxilo, oxo, halógeno, ciano o nitro.

En la fórmula general (I) puede representar R¹⁵ hidrógeno, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, arilo o aril-alquilo C₁-C₂, en el que el arilo y el arilo contenido en aril-alquilo C₁-C₂ por su parte eventualmente pueden estar mono- o polisustituídos, de manera igual o distinta con halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ o trifluorometilo.

20

En la fórmula general (I) representa R¹⁵ preferentemente alquilo C₁-C₆, fluoro-alquilo C₁-C₃, fenilo o fenil-alquilo C₁-C₂, en el que el fenilo y el fenilo contenido en fenil-alquilo C₁-C₂ por su parte eventualmente pueden estar mono- o polisustituídos, de manera igual o distinta con halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ o trifluorometilo.

En la fórmula general (I) representa R¹⁵ de manera especialmente preferente alquilo C₁-C₃, trifluorometilo, fenilo o bencilo, en el que el fenilo y el fenilo contenido en bencilo por su parte eventualmente pueden estar mono- o polisustituídos, de manera igual o distinta con flúor, cloro, bromo, metilo o metoxi.

25

En la fórmula general (I) representa R¹⁵ de manera muy especialmente preferente alquilo C₁-C₃.

En la fórmula general (I) representa R¹⁵ sumamente de manera especialmente preferente etilo.

Las definiciones de restos indicadas en particular en las respectivas combinaciones o bien combinaciones preferentes de restos se sustituyen, independientemente de las respectivas combinaciones de restos indicadas, de manera discrecional también por definiciones de restos de otra combinación.

30

Se prefieren muy especialmente combinaciones de dos o varios de los intervalos de preferencia mencionados anteriormente.

Se prefieren de manera extraordinaria los siguientes compuestos de fórmula general (I):

35 [6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetato de etilo;

(-)-(4R)-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetato de etilo;

- 2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)etanona;
 (-)-2-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)etanona;
- 1-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-il)-2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]etanona;
- 5 (-)-1-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-il)-2-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]etanona;
- [6-(3-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetato de etilo;
- [6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetato de *terc*-butilo;
- (-)-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetato de *terc*-butilo;
- 10 2-[6-(3-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)etanona;
- (-)-2-[(4*R*)-6-(3-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)etanona;
- 2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-N-etilacetamida;
- (-)-2-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-N-etilacetamida;
- 15 2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(morfolin-4-il)etanona;
- (-)-2-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(morfolin-4-il)etanona;
- 2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(3-fluoroazetidín-1-il)etanona;
- (-)-2-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(3-fluoroazetidín-1-il)etanona;
- 20 2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(1,1-dióxido-1-tia-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)etanona;
- (-)-2-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(1,1-dióxido-1-tia-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)etanona;
- 2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)acetamida;
- (-)-2-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)acetamida;
- 25 3-[[(-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona;
- (-)-3-[[(-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona;
- 2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(3-fenoxiazetidín-1-il)etanona;
- 30 (-)-2-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(3-fenoxiazetidín-1-il)etanona;
- 1-[[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetil]pirrolidin-3-ona;
- (-)-1-[[(-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetil]pirrolidin-3-ona;
- 1-(8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]etanona;
- (-)-1-(8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-2-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]etanona;
- 35 2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(1,1-dióxido-1,3-tiazolidín-3-il)etanona;
- (-)-2-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(1,1-dióxido-1,3-tiazolidín-3-il)etanona;
- 2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)etanona;
- (-)-2-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)etanona;
- 40 6-(4-clorofenil)-1-metil-4-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina;

- (-)-6-[(4*R*)-4-clorofenil]-1-metil-4-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina;
- (-)-(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4-[[3-(propan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina;
- (-)-6-(4*R*)-(4-clorofenil)-4-[(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina
- 5 (-)-(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina;
- 6-(4-clorofenil)-1-metil-4-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina;
- N'-acetil-2-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetohidrazida;
- 6-(4-clorofenil)-1-metil-4-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina;
- (+)-(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina;
- 10 6-(4-clorofenil)-4-[(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina;
- 6-(4-clorofenil)-1-metil-4-1[5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina;
- (-)-(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4-[[5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina;
- 6-(4-clorofenil)-1-metil-4-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina;
- 15 6-(4-clorofenil)-8-metoxi-1-metil-4-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina;
- 6-(4-clorofenil)-8-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-1-metil-4-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina;
- [6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(trifluorometoxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetato de terc-butilo;
- (-)-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(trifluorometoxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetato de terc-butilo;
- 20 2-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(trifluorometoxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzazepin-4-il]-1-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)etanona;
- 2-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(trifluorometoxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-N-etilacetamida;
- 25 2-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(trifluorometoxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-N-[2-(morfolin-4-il)etil]acetamida;
- 6-(4-clorofenil)-1-metil-4-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-8-(trifluorometoxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina;
- (4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-8-(trifluorometoxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina;
- 30 2-[[4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(trifluorometoxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetil]hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona;
- (4*R*)-4-([5-[(benciloxi)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina.

Definiciones

- 35 La invención se basa en las siguientes definiciones:

Por alquilo C₁-C₆, o bien un grupo alquilo C₁-C₆ ha de entenderse un resto de hidrocarburo lineal o ramificado, saturado, monovalente, tal como por ejemplo un resto metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, *iso*-propilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *iso*-pentilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, *neo*-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-etilbutilo, 1-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo o 1,2-dimetilbutilo.

Preferentemente ha de entenderse por alquilo C₁-C₆ o bien un grupo alquilo C₁-C₆ un resto metilo, etilo, propilo o isopropilo.

Por alquileno C₃-C₆, o bien un grupo alquileno C₃-C₆ ha de entenderse un resto de hidrocarburo lineal o ramificado, saturado, bivalente, tal como por ejemplo un resto propileno, butileno, pentileno, hexileno, *iso*-propileno, *iso*-butileno,

sec-butileno, *terc*-butileno, *iso*-pentileno, 2-metilbutileno, 1-metilbutileno, 1-etilpropileno, 1,2-dimetilpropileno, *neo*-pentileno, 1,1-dimetilpropileno, 4-metilpentileno, 3-metilpentileno, 2-metilpentileno, 1-metilpentileno, 2-etilbutileno, 1-etilbutileno, 3,3-dimetilbutileno, 2,2-dimetilbutileno, 1,1-dimetilbutileno, 2,3-dimetilbutileno, 1,3-dimetilbutileno o 1,2-dimetilbutileno.

- 5 Preferentemente ha de entenderse por alquileno C₃-C₆ o bien un grupo alquileno C₃-C₆, alquileno C₃-C₄, en particular un resto propileno o butileno.

Por heteroalquileno C₃-C₆ ha de entenderse un grupo alquileno C₃-C₆ tal como se ha definido anteriormente, en el que se han sustituido 1, 2 o 3 átomos de carbono, preferentemente 1 o 2 átomos de carbono, por heteroátomos, seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Se prefiere heteroalquileno C₃-C₄.

- 10 Por alcoxi C₁-C₆, o bien un grupo alcoxi C₁-C₆ ha de entenderse un resto alquiléter lineal o ramificado, saturado -O-alquilo, tal como por ejemplo un resto metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *terc*-butoxi, *n*-pentoxi o *n*-hexoxi.

Preferentemente ha de entenderse por alcoxi C₁-C₆, o bien un grupo alcoxi C₁-C₆ un resto metoxi, etoxi o *terc*-butoxi.

Por un heteroátomo ha de entenderse un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre. Se prefieren un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno.

- 15 Por halógeno, o bien Hal ha de entenderse flúor, cloro o bromo, que puede encontrarse en el anillo de fenilo en la posición orto, meta o para. Se prefiere flúor o cloro. La posición preferente es la posición meta o para.

Por oxo, un grupo oxo o un sustituyente oxo ha de entenderse un átomo de oxígeno unido de manera doble =O. Oxo puede estar unido a átomos de valencia adecuada, por ejemplo a un átomo de carbono saturado o a azufre.

- 20 Se prefiere la unión a carbono con formación de un grupo carbonilo -C(=O)-. Se prefiere además la unión de dos átomos de oxígeno unidos de manera doble a un átomo de azufre con formación de un grupo sulfonilo -S(=O)₂-.

Por un resto halo-alquilo C₁-C₆ ha de entenderse un resto alquilo C₁-C₆ con al menos un sustituyente de halógeno.

Se prefieren restos fluoroalquilo tales como fluoro-alquilo C₁-C₆ o fluoro-alquilo C₁-C₃, por ejemplo difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 5,5,5,4,4-pentafluoropentilo o 5,5,5,4,4,3,3-heptafluoropentilo.

Se prefieren especialmente restos alquilo perfluorados tales como trifluorometilo o pentafluoroetilo.

- 25 Por un resto halo-alcoxi C₁-C₆ ha de entenderse un resto alcoxi C₁-C₆ con al menos un sustituyente de halógeno.

Se prefieren restos fluoroalcoxi tales como fluoro-alcoxi C₁-C₆ o fluoro-alcoxi C₁-C₃, por ejemplo restos difluoroetoxi, trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi.

- 30 Por un resto alquil(C₁-C₆)-carbonilo ha de entenderse un grupo C₁-C₆-(O=)C. Se prefiere en este caso un grupo C₁-C₄-(O=)C. Se prefiere de manera especialmente preferente en este caso un grupo C₁-C₃-(O=)C, tal como por ejemplo acetilo o propanoílo.

Alquil-amino representa un resto amino con uno o dos sustituyentes alquilo (seleccionados independientemente entre sí) con por regla general de 1 a 3 átomos de carbono (alquil(C₁-C₃)-amino).

Alquil(C₁-C₃)-amino representa por ejemplo un resto monoalquilamino con 1 a 3 átomos de carbono o representa un resto dialquilamino con en cada caso 1 a 3 átomos de carbono por sustituyente alquilo.

- 35 A modo de ejemplo se mencionan:

metilamino, etilamino, *n*-propilamino, isopropilamino, *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino y *N*-metil-*N*-*n*-propilamino.

Por un resto alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆ ha de entenderse un resto alquilo C₁-C₆ sustituido con alcoxi C₁-C₆, tal como por ejemplo metoximetilo, metoxietilo, etoximetilo y etoxietilo. Se prefiere alcoxi(C₁-C₃)-alquilo C₁-C₃.

- 40 Por un resto ariloxi-alquilo C₁-C₃ ha de entenderse un resto alquilo C₁-C₃ sustituido con ariloxi tal como se ha definido anteriormente, tal como por ejemplo fenoximetilo, fenoxietilo y naftiloximetilo. Se prefiere fenoxi-alquilo C₁-C₃.

Por un resto aril-alcoxi(C₁-C₃)-alquilo C₁-C₃ ha de entenderse un resto alcoxi(C₁-C₃)-alquilo C₁-C₃ sustituido con arilo tal como se ha definido anteriormente, tal como por ejemplo benciloximetilo, fenetiloximetilo o benciloxipropilo. Se prefiere benciloxi-alquilo C₁-C₃.

- 45 Por un resto aril-alquilo C₁-C₂ ha de entenderse un resto alquilo C₁-C₂ sustituido con arilo tal como se ha definido anteriormente, tal como por ejemplo naftilmetilo, fenetilo, 1-feniletilo o bencilo.

Se prefiere fenil-alquilo C₁-C₂, se prefiere especialmente bencilo.

Por arilo ha de entenderse un sistema completamente conjugado insaturado constituido por átomos de carbono, que dispone de 3, 5 o 7 dobles enlaces conjugados, tal como por ejemplo fenilo, naftilo o fenantrilo. Se prefiere fenilo.

5 Por ariloxi ha de entenderse un resto alquilo tal como se ha definido anteriormente, que está unido a través de un átomo de oxígeno al resto de la molécula, tal como por ejemplo fenoxi, naftiloxi o fenantriloxi. Se prefiere fenoxi.

10 Por heteroarilo ha de entenderse sistemas de anillo que disponen de un sistema de anillo conjugados de manera aromática. Éstos pueden disponer de 5, 6 o 7 átomos de anillo, o en el caso de sistemas de anillo condensados pueden disponer también de una combinación de 5 y 6 sistemas de anillo, 5 y 5 sistemas de anillo o también 6 y 6 sistemas de anillo. Igualmente pueden disponer de 1 a 5 heteroátomos del grupo N, O y S. Como ejemplo se mencionan sistemas de anillo tal como pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, oxazinilo, indolilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, imidazopiridinilo o también benzoxazinilo. Se prefiere heteroarilo con 5 o 6 átomos de anillo, que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos, seleccionados independientemente entre sí de O, N y S.

15 Por cicloalquilo C₃-C₈, o bien un cicloalquilo de 5 a miembros ha de entenderse un sistema de anillo constituido por átomos de carbono con 3-8 átomos, o bien de 5 a 8 átomos, tal como por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo.

20 Por cicloalcoxi C₃-C₈ ha de entenderse un grupo cicloalquilo C₃-C₈ de acuerdo con la definición anterior que está unido a través de un átomo de oxígeno en la posición definida en cada caso. Por ejemplo ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi o ciclooctiloxi.

25 Por heterocicloalquilo C₃-C₈ ha de entenderse un sistema de anillo de 3 a 8 miembros, monocíclico y saturado, en el que 1, 2 o 3 átomos de carbono están sustituidos por heteroátomos del grupo N, O o S en combinación discrecional. A modo de ejemplo pueden mencionarse pirrolidina, piperidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, oxetano, azetidina, azepano, morfolina, tiomorfolina o piperazina.

30 Por sistema de anillo de 5-6 miembros ha de entenderse un sistema de anillo aromático o también no aromático que está constituido por 5-6 átomos, que puede llevar 0-4 heteroátomos del grupo N, O o S en cualquier combinación posible. Se prefieren sistemas de anillo aromáticos, de manera especialmente preferente aquellos con 5 átomos y de éstos 2-3 heteroátomos. Se prefieren especialmente sistemas de anillo tal como por ejemplo 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,3-tiazol y 1,3-oxazol. Por sistema de anillo no aromático ha de entenderse sistemas de anillo tanto saturados como mono- o poliinsaturados, sin embargo no aromáticos.

Por heterocicloalcoxi ha de entenderse un grupo heterocicloalquilo de acuerdo con la definición anterior, que está unido a través de un átomo de oxígeno en la posición definida en cada caso.

35 Por espirocicloalquilo C₅-C₁₁ o bien heteroespirocicloalquilo con una sustitución de 1-4 átomos de carbono por nitrógeno, oxígeno y/o azufre, incluyendo sus dos formas oxidadas S(=O) o S(=O)₂ y sus derivados modificados como sulfoximina, ha de entenderse una fusión de dos sistemas de anillo que comparten un átomo en común. (Ejemplos son espiro[2.2]pentilo, espiro[2.3]hexilo, azaespiro[2.3]hexilo, espiro[3.3]heptilo, azaespiro[3.3]heptilo, oxazaespiro[3.3]heptilo, tiazaespiro[3.3]heptilo, oxaspiro[3.3]heptilo, oxazaespiro[5.3]nonilo, oxazaespiro[4.3]octilo, oxazaespiro[5.5]undecilo, diazaespiro[3.3]heptilo, tiazaespiro[3.3]heptilo, tiazaespiro[4.3]octilo, azaespiro[5.5]decilo, así como los otros sistemas homólogos de espiro[3.4], espiro[4.4], espiro[5.5], espiro[6.6], espiro[2.4], espiro[2.5], espiro[2.6], espiro[3.5], espiro[3.6], espiro[4.5], espiro[4.6] y espiro[5.6], incluyendo las variantes modificadas por heteroátomos de acuerdo con la definición.

45 Por bicicloalquilo C₆-C₁₂ o bien heterobicicloalquilo con una sustitución de 1-4 átomos de carbono por nitrógeno, oxígeno y/o azufre, incluyendo sus dos formas oxidadas S(=O) o S(=O)₂ y sus derivados modificados como sulfoximina, ha de entenderse una fusión de dos sistemas de anillo que comparten dos átomos directamente adyacentes en común. (Ejemplos son biciclo[2.2.0]hexilo, biciclo[3.3.0]octilo, biciclo[4.4.0]decilo, biciclo[5.4.0]undecilo, biciclo[3.2.0]heptilo, biciclo[4.2.0]octilo, biciclo[5.2.0]nonilo, biciclo[6.2.0]decilo, biciclo[4.3.0]nonilo, biciclo[5.3.0]decilo, biciclo[6.3.0]undecilo y biciclo[5.4.0]undecilo, incluyendo las variantes modificadas por heteroátomos, tal como por ejemplo azabiciclo[3.3.0]octilo, azabiciclo[4.3.0]nonilo, diazabiciclo[4.3.0]nonilo, oxazabiciclo[4.3.0]nonilo, tiazabiciclo[4.3.0]nonilo o azabiciclo[4.4.0]decilo así como las otras posibles combinaciones de acuerdo con la definición.

55 Por un sistema de anillo puenteado ha de entenderse una fusión de al menos dos anillos que comparten 2 átomos que no son directamente adyacentes uno con respecto a otro. A este respecto puede producirse tanto un ciclo puenteado como también un heterociclo puenteado con una sustitución de 1-4 átomos de carbono por nitrógeno, oxígeno y/o azufre, incluyendo sus dos formas oxidadas S(=O) o S(=O)₂ y sus derivados modificados como sulfoximina. Ejemplos son biciclo[2.2.1]heptilo, azabiciclo[2.2.1]heptilo, oxazabiciclo[2.2.1]heptilo, tiazabiciclo[2.2.1]heptilo, diazabiciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, azabiciclo[2.2.2]octilo, diazabiciclo[2.2.2]octilo,

oxazabicyclo[2.2.2]octilo, tiazabicyclo[2.2.2]octilo, bicyclo[3.2.1]octilo, azabicyclo[3.2.1]octilo, diazabicyclo[3.2.1]octilo, oxazabicyclo[3.2.1]octilo, tiazabicyclo[3.2.1]octilo, bicyclo[3.3.1]nonilo, azabicyclo[3.3.1]nonilo, diazabicyclo[3.3.1]nonilo, oxazabicyclo[3.3.1]nonilo, tiazabicyclo[3.3.1]nonilo, bicyclo[4.2.1]nonilo, azabicyclo[4.2.1]nonilo, diazabicyclo[4.2.1]nonilo, oxazabicyclo[4.2.1]nonilo, tiazabicyclo[4.2.1]nonilo, bicyclo[3.3.2]decilo, azabicyclo[3.3.2]decilo, diazabicyclo[3.3.2]decilo, oxazabicyclo[3.3.2]decilo, tiazabicyclo[3.3.2]decilo o azabicyclo[4.2.2]decilo así como las otras posibles combinaciones de acuerdo con la definición.

Por un grupo saliente ha de entenderse un átomo o un grupo de átomos que en una reacción química sale de la molécula de sustrato como especie estable y a este respecto se lleva consigo los electrones de enlace. Ejemplos de grupos salientes son halógeno, metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, nonafluorobutanosulfonilo, (4-bromofenil)sulfonilo, (4-nitrofenil)sulfonilo, (2-nitrofenil)-sulfonilo, (4-isopropilfenil)sulfonilo, (2,4,6-tri-isopropilfenil)-sulfonilo, (2,4,6-trimetilfenil)sulfonilo, (4-*terc*-butilfenil)sulfonilo, fenilsulfonilo, y (4-metoxifenil)sulfonilo. Se prefiere halógeno, se prefieren especialmente flúor, cloro, bromo.

Los compuestos de acuerdo con la invención son los compuestos de fórmula general (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos comprendidos por la fórmula (I) de las fórmulas mencionadas a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales así como los compuestos mencionados a continuación como ejemplos de realización, comprendidos por la fórmula general (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, en tanto que en caso de los compuestos mencionados a continuación, comprendidos por la fórmula general (I) no se trate ya de sales, solvatos y solvatos de las sales.

Igualmente como comprendido por la presente invención puede considerarse el uso de las sales de los compuestos de acuerdo con la invención.

Como sales se prefieren en el contexto de la presente invención sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención. Están comprendidas sin embargo también sales que no son adecuadas por sí mismas para las aplicaciones farmacéuticas, sin embargo por ejemplo pueden usarse para el aislamiento o purificación de los compuestos de acuerdo con la invención.

Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención comprenden sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

La presente invención se refiere también a fármacos que contienen los compuestos de acuerdo con la invención junto con al menos uno o varios principios activos adicionales, en particular para la profilaxis y/o la terapia de enfermedades tumorales.

Como solvatos se denominan, en el contexto de la invención, aquellas formas de los compuestos de acuerdo con la invención que forman un complejo en estado sólido o líquido mediante coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma especial de los solvatos, en los que se realiza la coordinación con agua. Como solvatos se prefieren, en el contexto de la presente invención, hidratos.

Otro objeto de la presente invención son todas las formas cristalinas y polimorfas posibles de los compuestos de acuerdo con la invención, pudiéndose encontrar los polimorfos o bien como polimorfos individuales o como mezcla de varios polimorfos en todos los intervalos de concentración.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir dependiendo de su estructura en distintas formas estereoisoméricas, es decir en forma de isómeros de configuración o eventualmente también como isómeros de conformación. Los compuestos de acuerdo con la invención presentan en la posición 4 del anillo de benzazepina, que designa aquel carbono de anillo que está unido a través de un grupo metileno a R³, un centro de asimetría configurado de manera unitaria. Éstos pueden existir por tanto como diastereómeros puros o sus mezclas, cuando uno o varios de los sustituyentes descritos en la fórmula (I) contiene otro elemento de asimetría, por ejemplo un átomo de carbono quiral. La presente invención comprende, por tanto, también los diastereómeros y sus respectivas mezclas. De tales mezclas pueden aislarse los diastereómeros estereoisoméricamente de manera conocida; preferentemente, para esto se usan procedimientos cromatográficos, en particular la cromatografía HPLC en fase acirral o quiral.

Otro objeto de la presente invención son mezclas de enantiómeros de los compuestos de acuerdo con la invención (*4R*)-configurados con sus enantiómeros (*4S*), en particular los correspondientes racematos así como mezclas de enantiómeros, en los que predomina la forma (*4R*).

Siempre que los compuestos de acuerdo con la invención puedan aparecer en formas tautoméricas, la presente invención comprende todas las formas tautoméricas.

La presente invención también comprende todas las variantes isotópicas adecuadas de los compuestos de acuerdo con la invención. Por una variante isotópica de un compuesto de acuerdo con la invención se entiende a este

respecto un compuesto en el que al menos un átomo dentro del compuesto de acuerdo con la invención está intercambiado por otro átomo del mismo número atómico, pero con una masa atómica distinta a la masa atómica habitual o predominantemente presente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en un compuesto de acuerdo con la invención son aquellos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como ^2H (deuterio), ^3H (tritio), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I y ^{131}I . Determinadas variantes isotópicas de un compuesto de acuerdo con la invención, tal como en particular aquellas en las que están incorporados uno o varios isótopos radiactivos, pueden ser de utilidad, por ejemplo, para la investigación del mecanismo de acción o la distribución de principio activo en el organismo; debido a la capacidad de preparación y de detección comparativamente fácil, para esto son en particular adecuados compuestos marcados con isótopos ^3H o ^{14}C . Además, la incorporación de isótopos como, por ejemplo, de deuterio, puede conducir a determinadas ventajas terapéuticas como consecuencia de una mayor estabilidad metabólica del compuesto como, por ejemplo, a una prolongación de la semivida en el organismo o a una reducción de la dosis activa necesaria; por tanto, tales modificaciones de los compuestos de acuerdo con la invención también pueden representar eventualmente una forma de realización preferente de la presente invención. Las variantes isotópicas de los compuestos de acuerdo con la invención pueden prepararse según los procedimientos conocidos por el experto, así por ejemplo según los procedimientos descritos más adelante y las instrucciones reflejadas en los ejemplos de realización, usándose según esto modificaciones isotópicas correspondientes de los reactivos y/o compuestos de partida respectivos.

Se describen también profármacos de los compuestos de acuerdo con la invención. El término "profármacos" comprende compuestos que por sí mismos pueden ser biológicamente activos o inactivos, sin embargo durante su tiempo de permanencia en el organismo se transforman en compuestos de acuerdo con la invención (por ejemplo por vía metabólica o hidrolítica).

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar sistémica y/o localmente. Para este fin pueden administrarse de manera adecuada, tal como por ejemplo por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, ótica o como implante o endoprótesis vascular.

Para estas vías de administración, los compuestos de acuerdo con la invención pueden administrarse en formas de administración adecuadas.

Para la administración oral son adecuadas formas de administración que suministran los compuestos de acuerdo con la invención de manera rápida y/o modificada, que actúan de acuerdo con el estado de la técnica, que contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, tales como por ejemplo comprimidos (comprimidos recubiertos o no recubiertos, por ejemplo con recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o que se disuelven de manera retardada o insolubles, que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos que se disgregan rápidamente en la cavidad bucal o películas/obleas, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina duras o blandas), grajeas, gránulos, microgránulos, polvo, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

La administración parenteral puede efectuarse evitando una etapa de absorción (por ejemplo por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbal) o insertando una absorción (por ejemplo por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral son adecuadas como formas de administración entre otras cosas preparaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

Para las otras vías de administración son adecuadas por ejemplo formas farmacéuticas para inhalación (entre otros inhaladores de polvo, nebulizadores), pulverizaciones, soluciones o gotas nasales; comprimidos que van a administrarse por vía lingual, sublingual o bucal, películas/obleas o cápsulas, supositorios, preparaciones óticas u oftálmicas, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (luciones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (tal como por ejemplo parches), leche, pastas, espumas, polvos dispersables, implantes o endoprótesis vasculares.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden transformarse en las formas de administración mencionadas. Esto puede efectuarse de manera en sí conocida mediante mezclado con coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. A estos coadyuvantes pertenecen entre otros vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y agentes dispersantes o humectantes (por ejemplo dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitano), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizadores (por ejemplo antioxidantes tales como por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos tales como por ejemplo óxidos de hierro) y agentes correctores del sabor y/u olor.

Otro objeto de la presente invención son fármacos que contienen los compuestos de acuerdo con la invención, habitualmente junto con uno o varios coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, así como su uso para los fines mencionados anteriormente.

La formulación de los compuestos de acuerdo con la invención para dar preparados farmacéuticos se realiza de manera en sí conocida, transformándose el o los principios activos con los coadyuvantes habituales en la galénica en la forma de administración deseada.

- 5 Como coadyuvantes pueden usarse a este respecto por ejemplo sustancias de soporte, cargas, agentes disgregantes, aglutinantes, agentes de mantenimiento de la humedad, agentes deslizantes, agentes de absorción y adsorción, diluyentes, disolventes, cosolventes, emulsionantes, solubilizadores, agentes correctores del sabor, colorantes, conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, sales para la modificación de la presión osmótica o tampón. A este respecto ha de indicarse Remington's Pharmaceutical Science, 15^a ed. Mack Publishing Company, East Pennsylvania (1980).
- 10 Las formulaciones farmacéuticas pueden encontrarse en forma sólida, por ejemplo como comprimidos, grageas, píldoras, supositorios, cápsulas, sistemas transdérmicos o en forma semisólida, por ejemplo como pomadas, cremas, geles, supositorios, emulsiones o en forma líquida, por ejemplo como soluciones, tinturas, suspensiones o emulsiones.
- 15 Los coadyuvantes en el sentido de la invención pueden ser por ejemplo sales, sacáridos (mono-, di-, tri-, oligo- y/o polisacáridos), proteínas, aminoácidos, péptidos, grasas, ceras, aceites, hidrocarburos así como sus derivados, pudiendo ser los coadyuvantes de origen natural o pudiéndose obtener de manera sintética o de manera parcialmente sintética.
- Para la administración oral o peroral se tienen en cuenta en particular comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, polvos, granulados, pastillas, suspensiones, emulsiones o soluciones.
- 20 Para la administración parenteral se tienen en cuenta en particular suspensiones, emulsiones y sobre todo soluciones.
- Los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para la profilaxis y/o la terapia de enfermedades hiperproliferativas tales como por ejemplo psoriasis, queloides y otras hiperplasias que afectan a la piel, hiperplasia de próstata benigna (BPH), tumores sólidos y tumores hematológicos.
- 25 Como tumores sólidos pueden tratarse de acuerdo con la invención por ejemplo tumores de mama, del tracto respiratorio, del cerebro, de los órganos reproductivos, del tracto gastrointestinal, del tracto genitourinario, del ojo, del hígado, de la piel, de cabeza y cuello, de la glándula tiroidea, de la glándula paratiroides, de hueso así como del tejido conjuntivo y las metástasis de estos tumores.
- Como tumores hematológicos pueden tratarse por ejemplo mielomas múltiples, linfomas o leucemias.
- 30 Como tumores de mama pueden tratarse por ejemplo carcinomas de mama con estado positivo de receptores de hormonas, carcinomas de mama con estado negativo de receptores de hormonas, carcinomas de mama positivos para Her-2, carcinomas de mama negativos para receptores de hormonas y Her-2, carcinomas de mama asociados a BRCA y carcinoma de mama inflamatorio.
- 35 Como tumores del tracto respiratorio pueden tratarse por ejemplo carcinomas bronquiales de células no pequeñas y carcinomas bronquiales de células pequeñas.
- Como tumores del cerebro pueden tratarse por ejemplo gliomas, glioblastomas, astrocitomas, meningiomas y meduloblastomas.
- Como tumores de los órganos reproductores masculinos pueden tratarse por ejemplo carcinomas de próstata, tumores malignos de epidídimo, tumores malignos testiculares y carcinomas de pene.
- 40 Como tumores de los órganos reproductores femeninos pueden tratarse por ejemplo carcinomas de endometrio, carcinomas de cérvix, carcinomas de ovario, carcinomas vaginales y carcinomas vulvares.
- 45 Como tumores del tracto gastrointestinal pueden tratarse por ejemplo carcinomas colorrectales, carcinomas anales, carcinomas gástricos, carcinomas pancreáticos, carcinomas esofágicos, carcinomas de vesícula biliar, carcinomas de intestino delgado, carcinomas de glándulas salivales, tumores neuroendocrinos y tumores del estroma gastrointestinal.
- Como tumores del tracto genitourinario pueden tratarse por ejemplo carcinomas de vejiga, carcinomas de células renales y carcinomas de la pelvis renal y de las vías urinarias de eliminación.
- Como tumores del ojo pueden tratarse por ejemplo retinoblastomas y melanomas intraoculares.
- Como tumores del hígado pueden tratarse por ejemplo carcinomas hepatocelulares y carcinomas colangiocelulares.
- 50 Como tumores de la piel pueden tratarse por ejemplo melanomas malignos, basaliomas, espinaliomas, sarcomas de Kaposi y carcinomas de células de Merkel.

Como tumores de la cabeza y cuello pueden tratarse por ejemplo carcinomas de laringe y carcinomas de la faringe y de la cavidad bucal.

Como sarcomas pueden tratarse por ejemplo sarcomas del tejido blando y osteosarcomas.

5 Como linfomas pueden tratarse por ejemplo linfomas de no Hodgkin, linfomas de Hodgkin, linfomas cutáneos, linfomas del sistema nervioso central y linfomas asociados a SIDA.

Como leucemias pueden tratarse por ejemplo leucemias mieloides agudas, leucemias mieloides crónicas, leucemias linfáticas agudas, leucemias linfáticas crónicas y leucemias de células pilosas.

10 Ventajosamente pueden usarse los compuestos de acuerdo con la invención para la profilaxis y/o la terapia de leucemias, en particular leucemias mieloides agudas, carcinomas de próstata, en particular carcinomas de próstata positivos para receptores de andrógenos, carcinomas del cérvix, carcinomas de mama, en particular de carcinomas de mama negativos para receptores de hormonas, positivos para receptores de hormonas o asociados a BRCA, carcinomas de páncreas, carcinomas de células renales, carcinomas hepatocelulares, melanomas y otros tumores de la piel, carcinomas bronquiales de células no pequeñas, carcinomas de endometrio y carcinomas colorrectales.

15 De manera especialmente ventajosa pueden usarse los compuestos de acuerdo con la invención para la profilaxis y/o la terapia de leucemias mieloides agudas, carcinomas de próstata, en particular carcinomas de próstata positivos para receptores de andrógenos, carcinomas de cérvix, carcinomas de mama, en particular carcinomas de mama positivos para estrógeno-alfa y negativos para estrógeno-alfa, carcinomas de próstata o melanomas.

Estas enfermedades están bien caracterizadas en el ser humano, sin embargo existen también en otros animales mamíferos.

20 Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de un fármaco.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de un fármaco para la profilaxis y/o la terapia de enfermedades tumorales.

25 Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de un fármaco para la profilaxis y/o la terapia de leucemias, en particular leucemias mieloides agudas, carcinomas de próstata, en particular carcinomas de próstata positivos para receptores de andrógenos, carcinomas de cérvix, carcinomas de mama, en particular de carcinomas de mama negativos para receptores de hormonas, positivos para receptores de hormonas o asociados a BRCA, carcinomas de páncreas, carcinomas de células renales, carcinomas hepatocelulares, melanomas y otros tumores de la piel, carcinomas bronquiales de células no pequeñas, carcinomas de endometrio y carcinomas colorrectales.

30

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de un fármaco para la profilaxis y/o la terapia de leucemias mieloides agudas, carcinomas de próstata, en particular carcinomas de próstata positivos para receptores de andrógenos, carcinomas de cérvix, carcinomas de mama, en particular carcinomas de mama positivos para estrógeno-alfa y negativos para estrógeno-alfa, carcinomas de próstata o melanomas.

35

Otro objeto de la presente invención son formulaciones farmacéuticas en forma de comprimidos que contienen uno de los compuestos de acuerdo con la invención para la profilaxis y/o la terapia de leucemias, en particular leucemias mieloides agudas, carcinomas de próstata, en particular carcinomas de próstata positivos para receptores de andrógenos, carcinomas de cérvix, carcinomas de mama, en particular von negativos para receptores de hormonas, positivos para receptores de hormonas o asociados a BRCA carcinomas de mama, carcinomas de páncreas, carcinomas de células renales, carcinomas hepatocelulares, melanomas y otros tumores de la piel, carcinomas bronquiales de células no pequeñas, carcinomas de endometrio y carcinomas colorrectales.

40

Otro objeto de la presente invención son formulaciones farmacéuticas en forma de comprimidos que contienen uno de los compuestos de acuerdo con la invención para la profilaxis y/o la terapia de leucemias mieloides agudas, carcinomas de próstata, en particular carcinomas de próstata positivos para receptores de andrógenos, carcinomas de cérvix, carcinomas de mama, en particular carcinomas de mama positivos para estrógeno-alfa y negativos para estrógeno-alfa, carcinomas de próstata o melanomas.

45

Los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados también para la profilaxis y/o la terapia de enfermedades inflamatorias sistémicas, en particular choque endotóxico inducido por LPS y/o septicemia inducida por bacterias.

50

Los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados también para la profilaxis y/o la terapia de enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias tales como por ejemplo:

- enfermedades pulmonares, que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos: enfermedades pulmonares obstructivas de manera crónica de cualquier génesis, sobre todo asma bronquial;

bronquitis de distinta génesis; todas las formas de las enfermedades pulmonares restrictivas, sobre todo alveolitis alérgica; todas las formas de edema pulmonar, sobre todo edema pulmonar tóxico; sarcoidosis y granulomatosis, en particular enfermedad de Boeck

- 5 - enfermedades reumáticas/enfermedades autoinmunitarias/enfermedades de articulaciones, que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos: todas las formas de enfermedades reumáticas, en particular artritis reumatoide, fiebre reumática aguda, polimialgia reumática; artritis reactiva; enfermedades inflamatorias del tejido blando de otra génesis; síntomas artríticos en enfermedades de articulaciones degenerativas (artrosis); artritis traumáticas; colagenosis de cualquier génesis, por ejemplo lupus sistémico eritematoso, esclerodermia, polimiositis, dermatomiositis, síndrome de Sjögren, síndrome de Still,
- 10 - síndrome de Felty
- alergias, que van acompañadas de procesos inflamatorios y/o proliferativos: todas las formas de reacciones alérgicas, por ejemplo edema de Quincke, fiebre del heno, picadura de insecto, reacciones alérgicas a fármacos, derivados de sangre, medios de contraste etc., choque anafiláctico, urticaria, dermatitis de contacto
- 15 - inflamaciones vasculares (vasculitis): panarteritis nodosa, arteritis temporal, eritema nodoso
- enfermedades dermatológicas, que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos: dermatitis atópica; psoriasis; pitiriasis rubra pilaris; enfermedades eritematosas, desencadenadas por distintas noxas, por ejemplo radiación, productos químicos, quemaduras etc.; dermatosis bullosa; enfermedades del grupo liquenoide; pruritus; eczema seborreico; rosácea; pénfigo vulgar; eritema exudativo multiforme; balanitis; vulvitis; caída del cabello tal como alopecia areata; linfomas de células T cutáneas
- 20 - enfermedades renales, que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos: síndrome nefrótico; todas las nefritis
- enfermedades hepáticas, que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos: disgregación de hepatocitos aguda; hepatitis aguda de distinta génesis, por ejemplo viral, tóxica, inducida por fármacos; hepatitis agresiva crónica y/o hepatitis intermitente crónica
- 25 - enfermedades gastrointestinales, que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos: enteritis regional (enfermedad de Crohn); colitis ulcerosa; gastritis; esofagitis por reflujo; gastroenteritis de otra génesis, por ejemplo esprue endémico
- enfermedades proctológicas, que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos: eczema anal; fisuras; hemorroides; proctitis idiopática
- 30 - enfermedades oculares, que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos: queratitis alérgica, uveitis, iritis; conjuntivitis; blefaritis; neuritis óptica; cloriditis; oftalmia simpática
- enfermedades de la zona cuello-nariz-oido, que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos: rinitis alérgica, fiebre del heno; otitis externa, por ejemplo condicionada por dermatitis de contacto, infección etc.; otitis media
- 35 - enfermedades neurológicas, que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos: edema cerebral, sobre todo edema cerebral causado por tumor; esclerosis múltiple; encefalomiелitis aguda; meningitis; distintas formas de ataques espasmódicos, por ejemplo espasmos de BNS
- enfermedades de la sangre, que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos: anemia hemolítica adquirida; trombocitopenia idiopática
- 40 - enfermedades tumorales, que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos: leucemias linfáticas agudas; linfomas malignos; linfogranulomatosis; linfosarcomas; metástasis extendida, sobre todo en caso de carcinoma de mama, bronquial y de próstata
- enfermedades endocrinas, que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos: orbitopatía endocrina; crisis tirotóxica; tireoditis de Quervain; tireoditis de Hashimoto; enfermedad de Basedow
- 45 - trasplantes de órganos y tejidos, enfermedad de injerto-contrahuésped
- estados de choque graves, por ejemplo choque anafiláctico, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)
- terapia de sustitución en: insuficiencia adrenal primaria congénita, por ejemplo síndrome adrenogenital congénito; insuficiencia adrenal primaria adquirida, por ejemplo enfermedad de Addison, adrenalitis autoinmunitaria, tras infección, tumores, metástasis, etc.; insuficiencia adrenal secundaria congénita, por ejemplo hipopituitarismo congénito; insuficiencia adrenal secundaria adquirida, por ejemplo tras infección, tumores, etc.
- 50 - emésis, que van acompañados de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos, por ejemplo en combinación con un antagonista de 5-HT3 en caso de vómitos condicionados por citoestáticos
- dolor en caso de génesis inflamatoria, por ejemplo lumbago

55 Los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados también para el tratamiento de enfermedades virales, tales como por ejemplo infecciones que se originan por virus de papiloma, virus herpes, virus Epstein-Barr, virus de hepatitis B o C, y virus de inmunodeficiencia humana.

60 Los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados también para el tratamiento de aterosclerosis, dislipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, enfermedades vasculares periféricas, enfermedades cardiovasculares, angina de pecho, isquemia, apoplejía, infarto de miocardio, restenosis angioplástica, hipertensión, trombosis, obesidad, endotoxemia.

Los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados también para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas tales como por ejemplo esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson.

Los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados también para la profilaxis y/o la terapia de enfermedades hiperproliferativas benignas tales como por ejemplo endometriosis, leiomioma y hiperplasia de próstata benigna.

5 La presente invención se refiere por consiguiente también al uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de un fármaco para la profilaxis y/o la terapia de infecciones virales, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades inflamatorias, enfermedades ateroscleróticas y en el control de la fertilidad masculina.

10 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse solos o en caso necesario en combinación con una o con varias otras sustancias de acción farmacológica, siempre que esta combinación no conduzca a efectos secundarios indeseados e inaceptables. Otro objeto de la presente invención son por tanto fármacos, que contienen uno de los compuestos de acuerdo con la invención y uno o varios otros principios activos, en particular para la profilaxis y/o la terapia de las enfermedades mencionadas anteriormente.

15 Por ejemplo, los compuestos de acuerdo con la invención pueden combinarse con sustancias anti-hiperproliferativas, citoestáticas o citotóxicas conocidas para el tratamiento de enfermedades cancerígenas. Se indica especialmente la combinación de los compuestos de acuerdo con la invención con otras sustancias habituales para la terapia contra el cáncer o también con la radioterapia.

Como principios activos de combinación adecuados pueden mencionarse a modo de ejemplo:

afinitor, aldesleucina, ácido alendrónico, alfaferona, alitretinoína, alopurinol, aloprim, aloxi, altretamina, aminoglutetimida, amifostina, amrubicina, amsacrina, anastrozol, anzmet, aranesp, arglabina, trióxido de
 20 arsénico, aromasina, 5-azacitidina, azatioprina, BCG o tice-BCG, bestatina, acetato de betametasona, fosfato sódico de betametasona, bexaroten, sulfato de bleomicina, broxuridina, bortezomib, busulfano, calcitonina, campath, capecitabina, carboplatino, casodex, cefesona, celmoleucina, cerubidina, clorambucilo, cisplatino, cladribina, ácido clodrónico, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, DaunoXome, decadron, fosfato de decadron, delestrogen, denileucina, diftiox, depomedrol, deslorelina, dexrazoxan, dietilestilbestrol, diflucan, docetaxel, doxiluridina, doxorubicina, dronabinol, DW-166HC, eligard, elitek, ellence, emend, epirubicina, epoyetina-alfa, epogen, eptaplato, ergamisol, estrace, estradiol, fosfato sódico de estramustina, etinilestradiol, etiol, ácido etidrónico, etopofos, etopósido, fadrozol, farston, filgrastim, finasterida, fligrastim, floxuridina, fluconazol, fludarabina, monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina, 5-fluorouracilo (5-FU), fluoximesterona, flutamida, formestán, fosteabina, fotemustina, fulvestrant, gammagard, gemcitabina, gemtuzumab, gleevec, gliadel, goserelina, granisetron clorhidrato, histrelina, hicantina, hidrocortona, eritro-hidroxi noniladenina, hidroxurea, ibritumomab tiuxetan, idarubicina, ifosfamida, interferón-alfa, interferón-alfa-2, interferón-alfa-2 α , interferón-alfa-2 β , interferón-alfa-n1, interferón-alfa-n3, interferón-beta, interferón-gamma-1 α , interleucina-2, intrón A, iressa, irinotecan, kitril, lapatinib, sulfato de lentinan, letrozol, leucovorina, leuprolid, acetato de leuprolid, levamisol, sal de calcio de ácido levofólico, levotroid, levoxilo, lomustina, lonidamina, marinol, mecloretamina, mecobalamina, acetato de medroxi progesterona, acetato de megestrol, melfalán, menest, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, metvix, miltefosina, minociclina, mitomicina C, mitotan, mitoxantrón, modrenal, miocet, nedaplatino, neulasta, neumega, neupogen, nilutamida, nolvadex, NSC-631570, OCT-43, octreotid, ondansetrona clorhidrato, orapred, oxaliplatino, paclitaxel, pediapred, pegaspargasa, pegasis, pentostatina, picibanil, pilocarpina clorhidrato, pirarubicina, plicamicina, porfimer sódico, prednimustina, prednisolona, prednisona, premarina, procarbazona, procrit, raltitrexed, RDEA119, rebif, regorafenib, etidronato de renio-186, rituximab, roferon-A, romurtid, salagen, sandostatina, sargramostim, semustina, sizofiran, sobuzoxano, solu-medrol, estreptozocina, cloruro de estroncio-89, sintroid, tamoxifeno, tamsulosina, tasonermina, tastolactona, taxoter, teceleucina, temozolomida, teniposid, propionato de testosterona, testred, tioguanina, tiotepa, tiotropina, ácido tiludrónico, topotecan, toremifeno, tositumomab, tastuzumab, teosulfan, tretinoína, trexall, trimetilmelamina, trimetrexato, acetato de triptorelina, pamoato de triptorelina, UFT, uridina, valrubicina, vesnarinona, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, virulizina, zinacard, zinostatina-estimamer, zofran; ABI-007, acolbifeno, actimmun, affinitak, aminopterina, arzo xifeno, asoprisnil, amestán, atrasentan, BAY 43-9006 (sorafenib), avastina, CCI-779, CDC-501, celebex, cetuximab, crisnatol, acetato de ciproterona, decitabina, DN-101, doxorubicina-MTC, dSLIM, dutasterid, edotecarina, eflornitina, exatecan, fenretinida, histamina diclorhidrato, implante de histrelina-hidrogel, holmium-166-DOTMP, ácido ibandrónico, interferón-gamma, intron-PEG, ixabepilon, hemocianina de la lapa californiana, L-651582, lanreotid, lasofoxifen, libra, lonafarnib, miproxifen, minodronato, MS-209, MTP-PE liposomal, MX-6, nafarelina, nemorubicina, neovastat, nolatrexed, oblimersen, onko-TCS, osidem, poliglutamato de paclitaxel, pamidronato disódico, PN-401, QS-21, quazepam, R-1549, raloxifen, ranpirnas, ácido 13-*cis*-retinoico, satraplatino, seocalcitol, T-138067, tarceva, taxoprexina, timosin-alfa-1, tiazofurina, tipifarnib, tirapazamina, TLK-286, toremifeno, TransMID-107R, valsopodar, vapreotid, vatalanib, verteporfina, vinflunina, Z-100, ácido zoledrónico, así como combinaciones de los mismos.

En una forma de realización preferente pueden combinarse los compuestos de acuerdo con la invención con agentes antihiperproliferativos, que pueden ser a modo de ejemplo (sin que esta enumeración sea concluyente):

60 aminoglutetimida, L-asparaginasa, azatioprina, 5-azacitidina, bleomicina, busulfan, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, colaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorubicina,

- dietilestilbestrol, 2',2'-difluorodesoxicidina, docetaxel, doxorubicina (adriamicina), epirubicina, epotilona y sus derivados, eritro-hidroxiniladenina, etinilestradiol, etopósido, fosfato de fludarabina, 5-fluordesoxiuridina, monofosfato de 5-fluordesoxiuridina, 5-fluorouracilo, fluoximesterona, flutamida, hexametilmelamina, hidroxiiurea, caproato de hidroxiprogesterona, idarubicina, ifosfamida, interferón, irinotecan, leucovorina, lomustina, mecloroetamina, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalan, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina C, mitotan, mitoxantron, paclitaxel, pentoestatina, L-aspartato de N-fosfonoacetilo (PALA), plicamicina, prednisolona, prednisona, procarbazona, raloxifen, semustina, estreptozocina, tamoxifeno, teniposid, propionato de testosterona, tioguanina, tiotepa, topotecan, trimetilmelamina, uridina, vinblastina, vincristina, vindesina y vinorelbina.
- De manera muy prometedora pueden combinarse los compuestos de acuerdo con la invención también con agentes terapéuticos biológicos tales como anticuerpos (por ejemplo avastina, rituxan, erbitux, herceptina) y proteínas recombinantes.
- Los compuestos de acuerdo con la invención pueden conseguir efectos positivos también en combinación con otras terapias dirigidas contra la angiogénesis, tales como por ejemplo con avastina, axitinib, regorafenib, recentina, sorafenib o sunitinib. Las combinaciones con inhibidores del proteasoma y de mTOR así como antihormonas e inhibidores enzimáticos metabólicos esteroides son especialmente adecuadas debido a su perfil de efectos secundarios favorable.
- Se indica especialmente también la combinación de los compuestos de acuerdo con la invención con un inhibidor de P-TEFb o CDK9.
- Además pueden usarse los compuestos de acuerdo con la invención también en unión con una radioterapia y/o una intervención quirúrgica.

En la presente descripción significan:

ACN	acetonitrilo
CDCl ₃	cloroformo deuterado
25 CHAPS	3-{dimetil[3-(4-{5,9,16-trihidroxi-2,15-dimetiltetraciclo[8.7.0.0 ^{2,7} .0 ^{11,15}]}heptadecan-14-il)pentanoamido)propil]-azaniumil}propano-1-sulfonato
DEA	dietilamina
DMF	N,N-dimetilformamida
30 DMSO-d6	dimetilsulfóxido deuterado
DMSO	dimetilsulfóxido
EE	acetato de etilo
EtOH	etanol
sat.	saturado
35 HATU	hexafluorofosfato de (7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HBTU	hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HPLC	cromatografía de líquidos de alta presión
KHMDS	bis(trimetilsilil)amida de potasio
KOtBu	<i>tert</i> -butanolato de potasio
40 CL-EM	cromatografía de líquidos acoplada con espectrometría de masas
LDA	di- <i>iso</i> -propilamida de litio
LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
MeCl	cloruro de metileno, diclorometano
MTBE	metil- <i>tert</i> -butiléter
PyBOB	hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-il)-oxitripirrolidinofosfonio
45 RP-HPLC	cromatografía de líquidos de alta presión de fase inversa
TA	temperatura ambiente
sept	septeto
T3P	2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisforinan-2,4,6-trióxido
TFA	ácido trifluoroacético
50 THF	tetrahidrofurano

Preparación de los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula general I

Descripción general de la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula general I

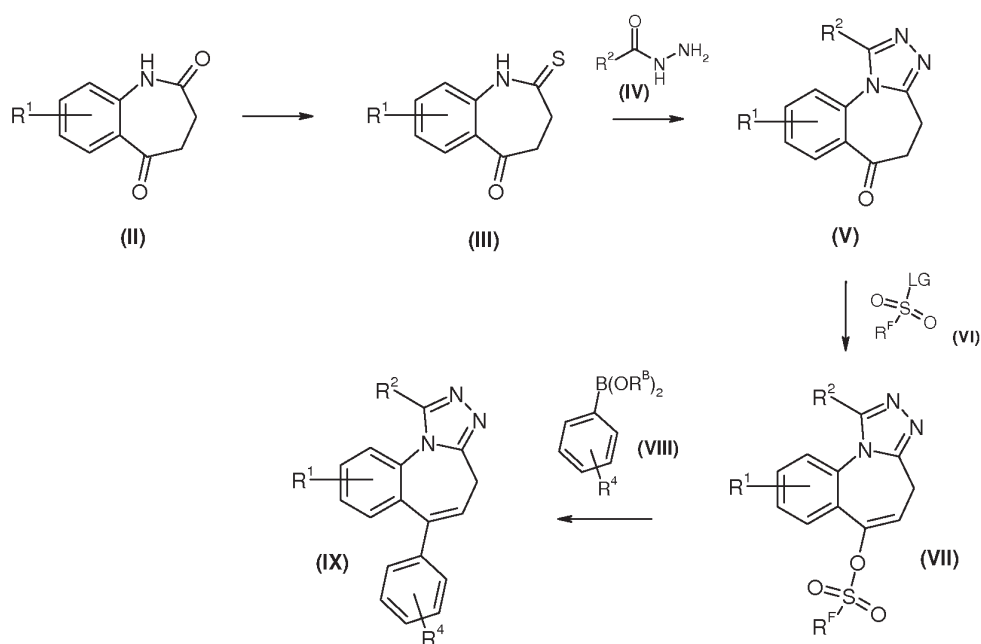
- Los compuestos de fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) así como (Ii) de acuerdo con la invención mostrados en esta sección en los esquemas 4, 5, 6, 7a y 7b pueden prepararse a través de vías de síntesis que se describen a continuación. Las fórmulas mencionadas representan distintas cantidades parciales de la fórmula general (I), en las que R¹, R², R³ y R⁴, siempre que no se describan de manera distinta en relación con los esquemas mencionados, se definen tal como para la fórmula general (I).

Adicionalmente a las secuencias de síntesis discutidas a continuación, de manera correspondiente a los conocimientos generales del experto en la química orgánica, pueden abrirse también otras vías de síntesis para la síntesis de compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la invención. El orden de las etapas de síntesis mostradas en los siguientes esquemas no es obligatorio, y etapas de síntesis de diversos de los esquemas mostrados a continuación pueden combinarse eventualmente para dar nuevas secuencias. Adicionalmente pueden realizarse interconversiones de los sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 o R^4 antes o tras las etapas de síntesis mostradas. Ejemplos de tales conversiones son la introducción o separación de grupos protectores, reducción u oxidación de grupos funcionales, halogenación, metalización, reacciones de acoplamiento catalizadas con metal, reacciones de sustitución u otras conversiones conocidas por el experto. Como ejemplo explícito se menciona en este punto la transformación de R^1 por bromo en dimetilsooxazolilo mediante el acoplamiento de Suzuki, tal como se ha descrito en la parte experimental para la síntesis del ejemplo 48.

Estas reacciones incluyen conversiones que introducen un grupo funcional que permite otra transformación de sustituyentes. El experto conoce grupos protectores adecuados así como procedimientos para su introducción y separación (véase por ejemplo T.W. Greene y P.G.M. Wuts en: *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999). Además es posible la agrupación de dos o varias etapas de reacción sin procesamiento mientras tanto de una manera conocida para el experto (por ejemplo en las denominadas reacciones "de un solo recipiente").

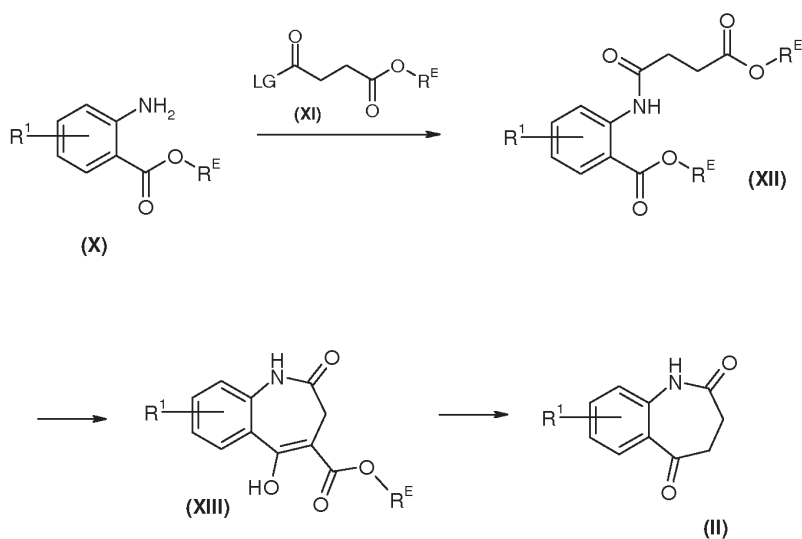
El esquema 1 muestra la síntesis de productos intermedios de fórmula (IX) a partir de benzazepindionas de fórmula (II), en las que R^1 se define como en la fórmula general (I). Éstas se transforman con un reactivo adecuado para la transformación de la lactama en una tiolactama, por ejemplo reactivo de Lawesson (2,4-disulfuro de 2,4-bis-(4-metoxifenil)-1,3-ditiazol-2,4-difosfetano, n.º CAS 19172-47-5), en compuestos de fórmula (III) (por ejemplo el documento US 5.696.111, 1997, ejemplo 9.A, etapa A).

Éstos se hacen reaccionar con acilhidrazinas de fórmula (IV), en las que R^2 se define como en la fórmula general (I), y preferentemente representa metilo, con formación de un anillo de triazol para dar productos intermedios tricíclicos de fórmula (V) (*Nature* 2010, vol 468, p 1067 y siguientes, SI, p 33-36; Filippakopoulos *et al.*). A este respecto se forma de manera intermedia a partir del grupo carbonilo una acilhidrazona, que se descompone mediante hidrólisis ácida con nueva formación del grupo carbonilo. El grupo carbonilo en (V) se transforma a continuación de manera conocida por el experto (véase por ejemplo *J. Org. Chem.* 58, (1993), pág. 600-10, W. Okamura; *Org. Lett.* 9, (2007), pág. 517-20, A. de Meijere, *Eur. J. Org. Chem.* 8, (1998), pág. 1521-34, K. Voigt *et al.*) mediante reacción con compuestos de fórmula (VI), en los que LG representa un grupo saliente, preferentemente halógeno, de manera especialmente preferente flúor, y R^F representa un resto alquilo C_1 - C_6 perfluorado, preferentemente trifluorometilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo o 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluoro-*n*-butilo, y una base adecuada tal como hexametildisilazida de litio, en un enolsulfonato con formación de compuestos de fórmula (VII). Éste se hace reaccionar en un acoplamiento de Suzuki con derivados de ácido borónico de fórmula (VIII), en los que R^4 se define como en la fórmula general (I), y en los que R^B representa alquilo C_1 - C_4 , o ambos R^B junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos forman un éster de ácido borónico cíclico, preferentemente un pinacolato. A este respecto se usa un catalizador de paladio, por ejemplo catalizadores Pd(0) tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) $[Pd(PPh_3)_4]$, tris(dibencilidienacetona)di-paladio(0) $[Pd_2(dba)_3]$, o catalizadores de Pd(II) tal como diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) $[Pd(PPh_3)_2Cl_2]$, acetato de paladio(II) en combinación con trifenilfosfina, o dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]paladio $[Pd(dppf)Cl_2]$, y se producen los productos intermedios de fórmula general (IX). Los derivados de ácido borónico de fórmula (VIII) pueden adquirirse de manera diversa o pueden prepararse con procedimientos conocidos por el experto (para un resumen véase D.G. Hall, *Boronic Acids*, 2005 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8, y la bibliografía allí citada). El experto conoce los acoplamientos de Suzuki (para algunos ejemplos véase por ejemplo *Eur. J. Chem* 13, 2007, pág. 2410-20, H.-U. Reissig *et al.*, *Tetrahedron* 52, (1996), pág. 1529-42, A. Cleve *et al.*). La conversión se realiza preferentemente con temperatura elevada, por ejemplo en el calor de ebullición de un correspondiente disolvente tal como tolueno.



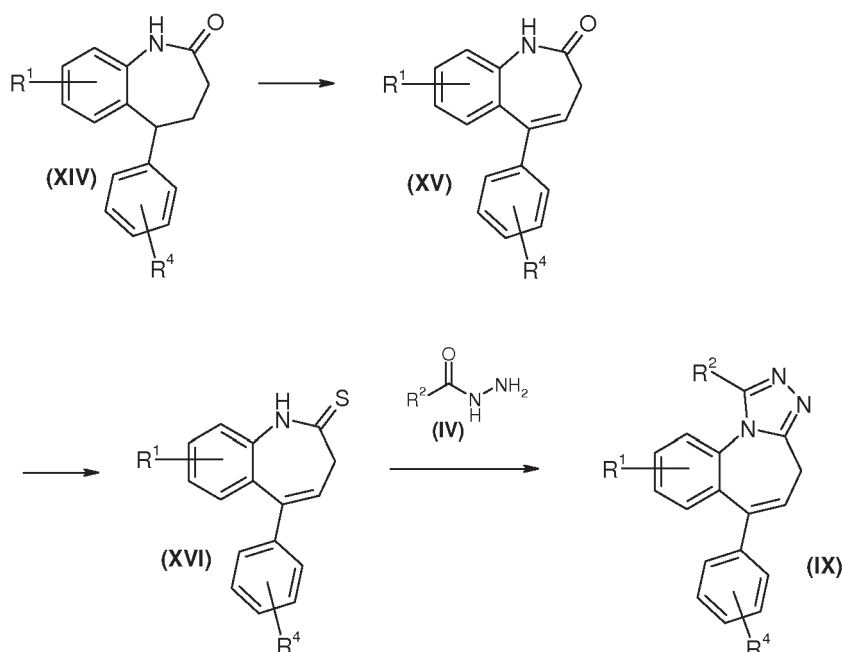
Esquema 1: preparación de productos intermedios de fórmula (XI) a partir de benzazepindionas de fórmula (II).

- Las benzazepindionas de fórmula (II) usadas como materias primas se conocen en la bibliografía (véase por ejemplo Arch. Pharm. 324, (1991), p. 579-81, C. Kunick; Arch. Pharm. 335, (2002), pág. 311-317, K. Wiekig *et al.*), o pueden prepararse como alternativa también a partir de ésteres de ácido aminobenzoico de fórmula (X), en la que R¹ se define como en la fórmula general (I), y en la que R^E representa alquilo C₁-C₆ o bencilo. A este respecto se hacen reaccionar los compuestos (X) con reactivos de succinato de fórmula (XI), en los que LG representa un grupo saliente, por ejemplo halógeno y preferentemente cloro, y en los que R^E representa alquilo C₁-C₆ o bencilo, en presencia de una base adecuada como por ejemplo piridina, formándose benzamidas de fórmula (XII). Éstas pueden transformarse en una ciclación de Dieckmann en presencia de DMSO y de una base adecuada, por ejemplo de un alcoholato de metal alcalino tal como *tert*-butilato de potasio, para dar ésteres enólicos de fórmula (XIII); la descarboxilación en DMSO a temperatura elevada conduce entonces a las benzazepindionas de fórmula (II); véase para ello también Arch. Pharm. 324, (1991), p. 579-81, C. Kunick; Arch. Pharm. 335, (2002), S. 311-317, K. Wiekig *et al.*
- Los ésteres de ácido aminobenzoico de fórmula (X) así como los reactivos de succinato de fórmula (XI) los conoce el experto y pueden obtenerse comercialmente de manera diversa.



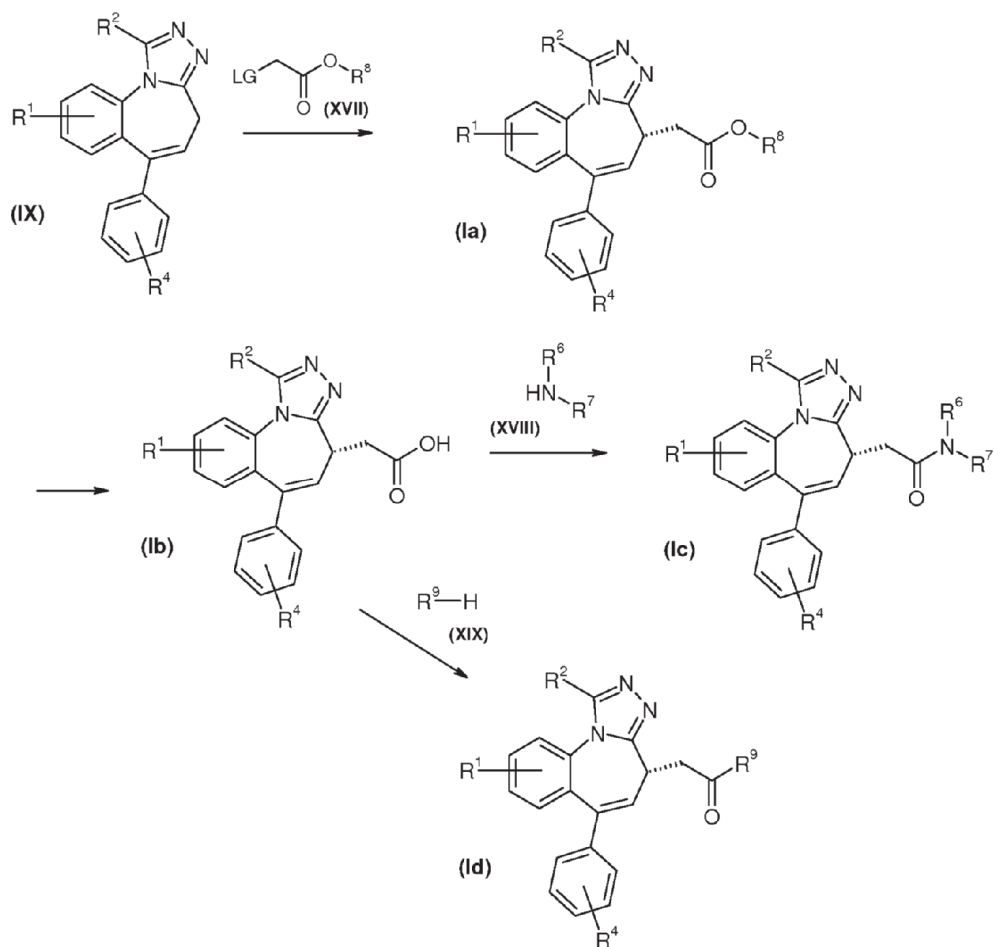
Esquema 2: preparación de benzazepindionas de fórmula (II).

Como alternativa pueden prepararse los productos intermedios de fórmula (IX) también, tal como se muestra en el esquema 3, a partir de fenil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1-benzazepin-2-onas de fórmula (XIV), cuya preparación se ha descrito por ejemplo en el documento US 5.484.917 así como en J. Med. Chem. 37, (1994), pág. 3789 y siguientes, J. Lowe *et al.*, y en las que R¹ y R⁴ se definen como en la fórmula general (I), que se convierten con reacción con bromo en presencia de una fuente de luz, por ejemplo una lámpara incandescente (documento US4464300A1, 1984, ejemplo 5.f). A este respecto, con eliminación posterior del ácido bromhídrico se producen los compuestos de fórmula (XV). Éstos se hacen reaccionar como se muestra en el esquema 1 para compuestos de fórmula (II), con un reactivo de sulfuración, por ejemplo reactivo de Lawesson, para dar tiolactamas de fórmula (XVI). Finalmente se transforman éstas, de manera análoga como se describe en esquema 1 para la conversión de compuestos de fórmula (III) en (V), con acilhidrazinas de fórmula (IV) con formación del anillo de triazol en los productos intermedios de fórmula (IX) (Nature 2010, vol 468, p. 1067 y siguientes, SI, p. 33-36; Filippakopoulos *et al.*). Una hidrólisis ácida de acilhidrazonas intermedias tal como se ha descrito anteriormente es sin embargo prescindible en este caso por falta de un grupo carbonilo en el sustrato (XVI).



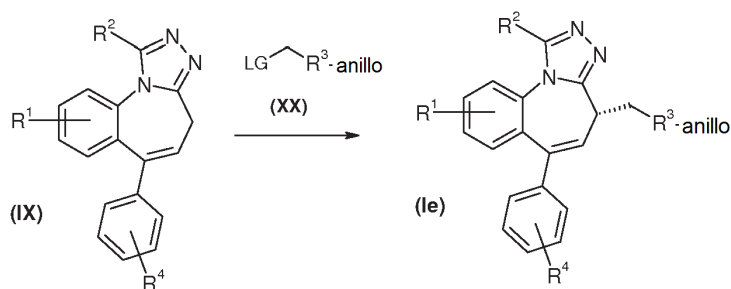
Esquema 3: preparación alternativa de productos intermedios de fórmula (XI) a partir de benzazepinonas de fórmula (XIV).

Tal como se ilustra en el esquema 4, pueden convertirse los productos intermedios de fórmula (IX), en los que R¹, R² y R⁴ se definen como en la fórmula general (I), posteriormente en los compuestos de fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) y (Id) de acuerdo con la invención, que representan todos subgrupos de fórmula general (I). El aislamiento del enantiómero (R) puede realizarse a este respecto en distintas etapas con procedimientos conocidos por el experto, por ejemplo HPLC preparativa quiral. Para ello se hacen reaccionar los productos intermedios de fórmula (IX) con derivados de ácido acético de fórmula (XVII), en los que R³ se define como en la fórmula general (I), sin embargo es distinto de hidrógeno, y en los que LG representa un grupo saliente, por ejemplo halógeno, preferentemente cloro o bromo, en presencia de una base adecuada, por ejemplo diisopropilamina de litio, *terc*-butilato de potasio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio o hidruro de sodio, para dar ésteres de fórmula (Ia). En sistemas similares desde el punto de vista químico se ha descrito la introducción de una cadena lateral que contiene carbono de manera similar, véase por ejemplo H. Tabata *et al.*, Org. Lett. 2008, 10, pág. 4871 y siguientes. Los ésteres de fórmula (Ia) mencionados puede transformarse mediante procedimientos familiares para el experto, por ejemplo mediante hidrólisis básica con por ejemplo hidróxidos alquílicos acuosos o mediante hidrólisis ácida por ejemplo con ácido clorhídrico en dioxano o ácido trifluoroacético, en los ácidos carboxílicos (Ib). Éstos pueden transformarse mediante acoplamiento con aminas de fórmula (XVIII), en las que R⁶ y R⁷ se definen como en la fórmula general (I), o con aminas cíclicas de fórmula (XIX), en las que R⁹ se define como en la fórmula general (I) con la condición de que se realice el enlace al átomo de hidrógeno marcado en la fórmula (XIX) a través de un átomo de nitrógeno, en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado en las carboxamidas de fórmulas (Ic) y (Id) de acuerdo con la invención. El experto conoce reactivos de acoplamiento y procedimientos para este tipo de síntesis de carboxamidas a partir de ácidos carboxílicos y aminas. Como ejemplos se mencionan en este caso el uso de HATU, HBTU, PyBOB o T3P con adición de una base adecuada. La conversión de los ácidos carboxílicos en sus amidas se describe en general en libros de referencia tales como "Compendium of Organic Synthetic Methods", tomo I-VI (Wiley Interscience) o "The Practice of Peptide Synthesis", Bodansky (Springer Verlag).



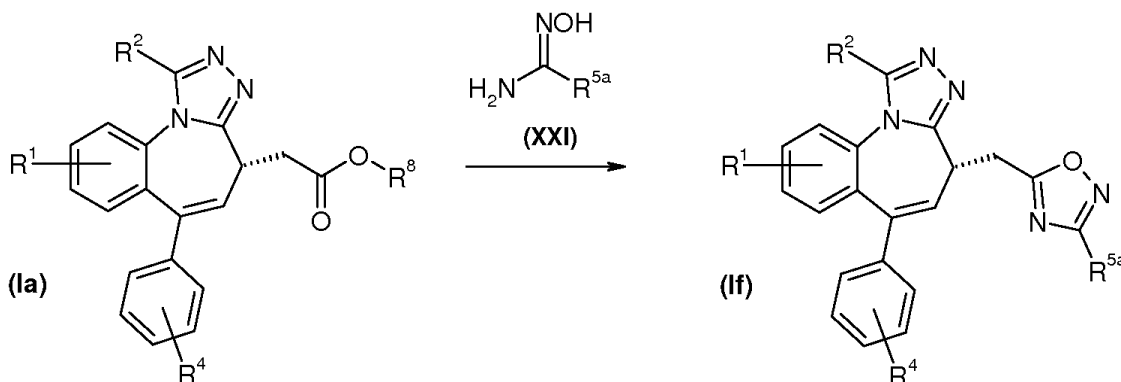
Esquema 4: síntesis de ésteres de fórmula (Ia), ácidos carboxílicos de fórmula (Ib) así como carboxamidas de fórmulas (Ic) y (Id) de acuerdo con la invención a partir de productos intermedios de fórmula (IX).

5 Tal como se muestra en el esquema 5, pueden convertirse los productos intermedios de fórmula (IX), en los que R¹,
 R² y R⁴ se definen como en la fórmula general (I), posteriormente en los compuestos de fórmulas (Ie) de acuerdo
 con la invención, que representan un subgrupo de fórmula general (I). Para ello se hacen reaccionar los compuestos
 de fórmula (IX) con compuestos de fórmula (XX), en los que LG representa un grupo saliente, por ejemplo halógeno,
 10 preferentemente cloro o bromo, y en los que "R³-anillo" representa un sistema de anillo, como se define para R³ en
 la fórmula general (I), en presencia de una base adecuada, por ejemplo *sec*-butil-litio o hexametildisilazida de litio, y
 a temperaturas por debajo de 0 °C (véase para este procedimiento también por ejemplo H. Tabata *et al.*, *Org. Lett.*
 2008, 10, pág. 4871 y siguientes). A partir del producto racémico que se produce a este respecto se obtiene con un
 procedimiento conocido por el experto, por ejemplo HPLC preparativa quiral, el enantiómero (*R*) (Ie). El experto
 conoce compuestos de fórmula (XX) y pueden comprarse en números casos. Eventualmente puede prepararse el
 grupo saliente LG a partir de precursores adecuados (tal como por ejemplo mediante halogenación de un grupo
 15 hidroximetilo en el R³-anillo) con procedimientos familiares para el experto.



Esquema 5: síntesis de compuestos de fórmula (Ie) de acuerdo con la invención a partir de los productos intermedios de fórmula (IX)

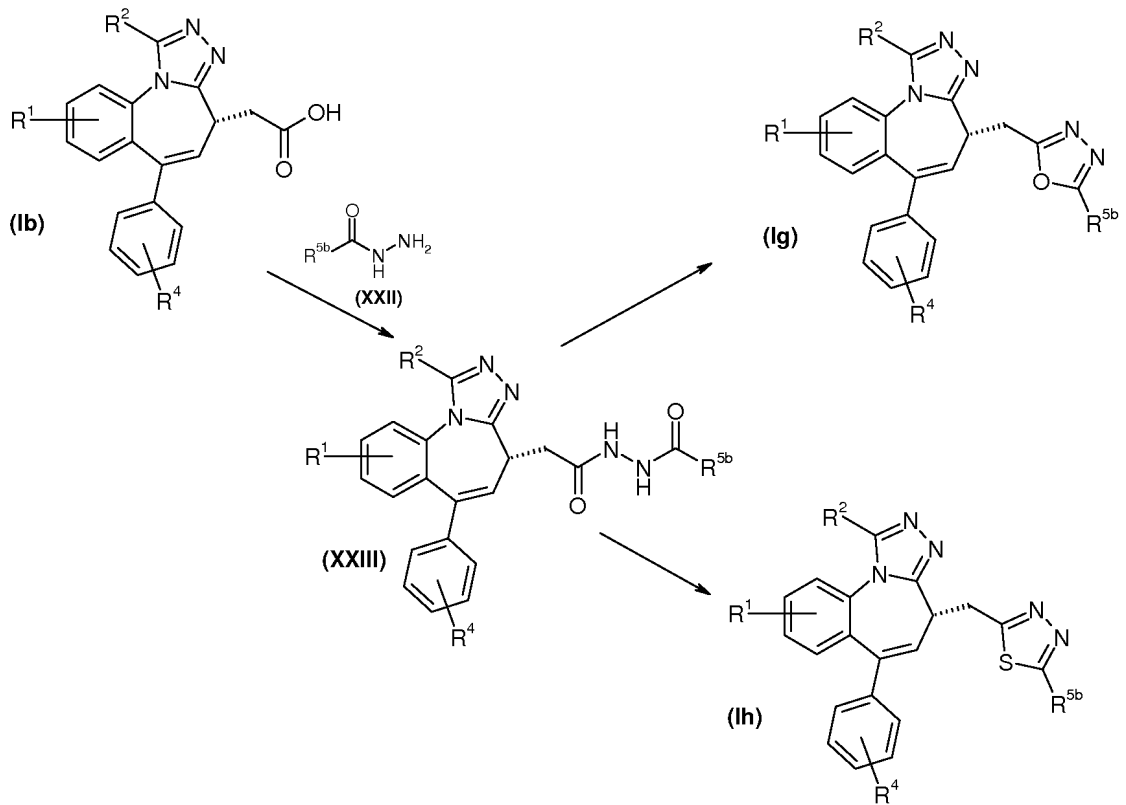
El esquema 6 ilustra un procedimiento para la síntesis de derivados de oxadiazol de acuerdo con la invención de fórmula (If). Para ello se convierten los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula (Ia), en los que R^1 , R^2 , R^4 y R^8 se definen como para la fórmula general (I) con la condición de que R^8 sea distinto de hidrógeno, en presencia de un alcoholato de metal alcalino, tal como por ejemplo metilato de sodio, con imidoximas de fórmula (XXI), en las que R^{5a} representa alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo C_3-C_8 , arilo, heteroarilo, alcoxi(C_1-C_3)-alquilo C_1-C_3 , ariloxi-alquilo C_1-C_3 o aril-alcoxi(C_1-C_3)-alquilo C_1-C_3 , directamente en compuestos de fórmula (If) de acuerdo con la invención (Tetrahedon Lett. 47, (2006), pág. 4271 y siguientes, W. Du *et al.*). Los ésteres de fórmula (Ia) pueden usarse también en forma racémica y a continuación puede obtenerse a partir del producto racémico que se produce a este respecto con un procedimiento conocido por el experto, por ejemplo HPLC preparativa quiral, el enantiómero (*R*) (If). Las imidoximas sencillas pueden obtenerse comercialmente de manera habitual.



Esquema 6: síntesis de compuestos de fórmula (If) de acuerdo con la invención a partir de compuestos de fórmula (Ia) de acuerdo con la invención.

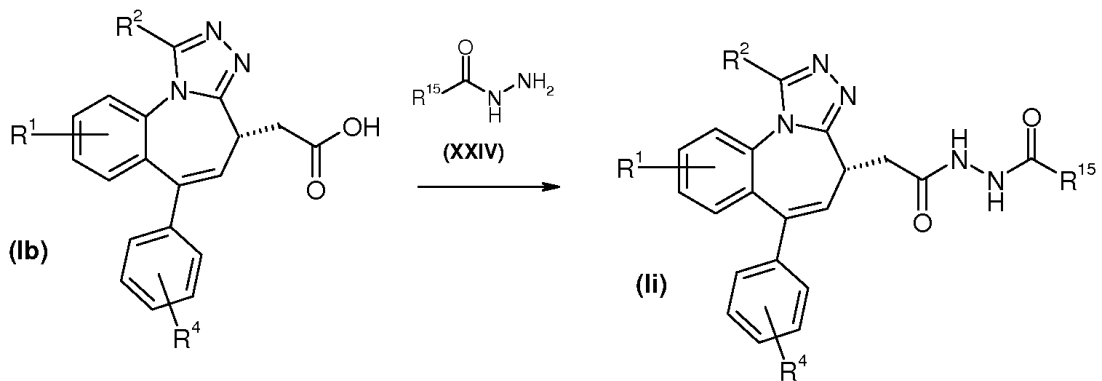
La síntesis de otros compuestos de fórmulas (Ig), (Ih) y (Ii) de acuerdo con la invención se muestra en los esquemas 7a y 7b. Como material de partida se usan ácidos carboxílicos de fórmula (Ib) de acuerdo con la invención o también sus racematos. En este caso pueden obtenerse a partir de los productos racémicos que se producen a este respecto con un procedimiento conocido por el experto, por ejemplo HPLC preparativa quiral, los respectivos enantiómeros (*R*) de fórmulas (Ig), (Ih) y (Ii).

Para la síntesis de compuestos de fórmula general (Ig) de acuerdo con la invención se hacen reaccionar ácidos carboxílicos de fórmula (Ib), en los que R^1 , R^2 y R^4 se definen como para la fórmula general (I), con acilhidrazinas de fórmula (XXII), en las que R^{5b} representa alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo C_3-C_8 , arilo, heteroarilo, alcoxi(C_1-C_3)-alquilo C_1-C_3 , ariloxi-alquilo C_1-C_3 o aril-alcoxi(C_1-C_3)-alquilo C_1-C_3 , en presencia de un reactivo de acoplamiento de amida adecuado, por ejemplo T3P o HATU, para dar acilhidrazidas de fórmula (XXIII), que posteriormente pueden ciclarse en presencia de un reactivo adecuado, por ejemplo de un cloruro ácido inorgánico tal como cloruro de fosforilo $POCl_3$, para dar los compuestos de acuerdo con la invención (Org. Lett. 7, (2005), pág. 1039 y siguientes, J. Balsells *et al.*). Las acilhidrazidas de fórmula (XXIII) pueden ciclarse además en presencia de un reactivo de sulfuración adecuado, por ejemplo reactivo de Lawesson o P_4S_{10} , para dar los derivados tiadiazol de fórmula (Ih) de acuerdo con la invención (Bioorg. Med. Chem. Lett. 20, (2010), pág. 5909 y siguientes, G. Le *et al.*).



Esquema 7a: síntesis de compuestos de fórmulas (lg) y (lh) de acuerdo con la invención a partir de ácidos carboxílicos de fórmula (lb).

5 Tal como se muestra en el esquema 7b, pueden hacerse reaccionar de manera análoga también los ácidos carboxílicos (lb) mencionados anteriormente, en los que R¹, R² y R⁴ se definen como para la fórmula general (I), con acilhidrazinas de fórmula (XXIV), en las que R¹⁵ se define como para la fórmula general (I), con formación de derivados de acilhidrazida de acuerdo con la invención de fórmula general (li).



Esquema 7b: síntesis de derivados de acilhidrazida de fórmula (li) de acuerdo con la invención a partir de ácidos carboxílicos de fórmula (lb).

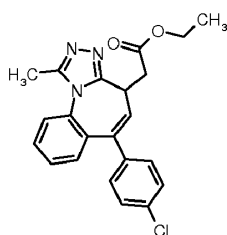
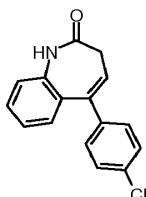
10

Ejemplos de realización

Los siguientes ejemplos explican la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención, sin limitar la invención a estos ejemplos.

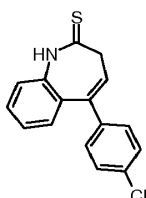
5 Rotación óptica se indica en la concentración g/L. Multiplicidad de las señales de RMN s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, qi = quinteto, b = señal ancha, m = multiplete. Señales de RMN: desplazamiento en ppm. Las multiplicidades están indicadas de manera correspondiente a la forma de señal que aparece en el espectro, los efectos espectroscópicos de RMN de orden superior no se han considerado.

10 Los nombres de la IUPAC se han elaborado con ayuda del software de nomenclatura ACD Name batch, versión 12.01, de Advanced Chemical Development, Inc., y se adaptaron en caso necesario, por ejemplo a la nomenclatura de idioma alemán.

Ejemplo 1**Preparación de [6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetato de etilo****Ejemplo 1A****15 Preparación de 5-(4-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1-benzazepin-2-ona**

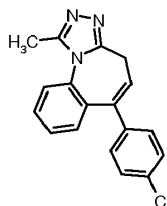
Una solución de 8,1 g de 5-(4-clorofenil)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1-benzazepin-2-ona (documento US5484917) en 1,77 l de tetracloruro de carbono se mezcló con 5,3 g de bromo y en el calor de ebullición se irradió con una lámpara incandescente de 500 W. Tras 10 horas se concentró completamente la mezcla de reacción, se suspendió en acetato de etilo y se agitó con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio durante 30 min. La fase orgánica se separó, se lavó con sol, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, gradiente de hexano / acetato de etilo del 0 % - 20 %).

20 Rendimiento: 5,6 g de 5-(4-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1-benzazepin-2-ona.
¹H-RMN (400 MHz, RT, CDCl₃): δ = 3,01 (d, 2H); 6,18 (t, 1H); 7,10-7,18 (m, 3H), 7,20 (d, 2H); 7,33 (d, 2H); 7,38 (dt, 25 1H); 8,38 (bs, 1H).

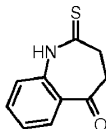
Ejemplo 1B**Preparación de 5-(4-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1-benzazepin-2-tiona**

30 Una solución de 1,1 g de 5-(4-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1-benzazepin-2-ona (ejemplo 1A) y 0,99 g de 2,4-disulfuro de 2,4-bis-[4-metoxifenil]-1,3-ditia-2,4-difosfetano (reactivo de Lawesson) en 27 ml de tetrahidrofurano se calentó durante 2 horas hasta el calor de ebullición. Entonces se separó el disolvente a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, gradiente de hexano / acetato de etilo del 0 % - 20 %).

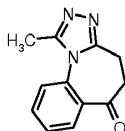
Rendimiento: 1,1 g de 5-(4-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1-benzazepin-2-tiona.
¹H-RMN (300 MHz, RT, CDCl₃): δ = 3,45 (d, 2H); 6,19 (t, 1H); 7,13-7,22 (m, 5H); 7,28-7,41 (m, 3H); 9,74 (bs, 1H).

Ejemplo 1C**Preparación de 6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina**

- 5 Una solución de 1,1 g de 5-(4-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1-benzazepin-2-tiona (ejemplo 1B) y 342 mg de acetilhidrazina en 22 ml de 1-butanol se agitó durante 36 horas en el calor de ebullición. Entonces se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, gradiente de diclorometano / metanol).
 Rendimiento: 620 mg de 6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina.
¹H-RMN (300 MHz, RT, CDCl₃): δ = 2,61 (s, 3H); 3,02 (dd, 1H); 3,88 (dd, 1H); 6,35 (dd, 1H); 7,13 (d, 2H); 7,23-7,33 (m, 3H); 7,37 (dt, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,50 (dt, 1H).

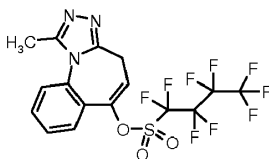
10 **Ejemplo 1D (acceso alternativo al ejemplo 1C)****2-Tioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ona**

- 15 Una solución de 40 g de 3,4-dihidro-1H-1-benzazepin-2,5-diona (Arch. Pharm. 324, (1991), p. 579-81, C. Kunick) y 61,4 g de reactivo de Lawesson en 1,2 l de THF se agitó durante 2 horas a 70 °C. La mezcla de reacción se añadió a 2 l de sol al 50 % y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y sol, se secaron sobre sulfato de sodio y se separó el disolvente a vacío. El residuo se suspendió con aprox. 400 ml de diclorometano. A este respecto no se disolvió una parte de la sustancia. Esta parte se separó por filtración y se agitó una vez con 100 ml de MTBE en el calor de ebullición y tras enfriamiento se separó por filtración con succión. Se obtuvo un primer residuo del compuesto objetivo de 24 g. La lejía madre de diclorometano se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de diclorometano / metanol). Se obtuvieron otros 6 g del compuesto del título.
 20 Rendimiento: 30 g de 2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ona
¹H-RMN (300 MHz, RT, CDCl₃): δ = 3,04-3,10 (m, 2H); 3,29-3,36 (m, 2H); 7,05 (d, 1H); 7,33 (dt (1H); 7,58 (dt, 1H); 8,01 (dd, 1H); 9,65 (bs, 1H).

25 **Ejemplo 1E (acceso alternativo al ejemplo 1C)****1-Metil-4,5-dihidro-6H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-ona**

- 30 Una solución de 24 g de 2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ona (ejemplo 1D) y 27,9 g de acetilhidrazina en 670 ml de 1-butanol se agitó en primer lugar durante 1 hora a 60 °C. Entonces se calentó hasta 150 °C y se agitó durante 16 horas. El disolvente se separó a vacío y el residuo se suspendió en 670 ml de dioxano. Se añadieron 32 ml de agua y a continuación se añadieron gota a gota cuidadosamente 103,8 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a TA. El precipitado producido se separó por filtración y la mezcla de reacción se ajustó mediante adición de carbonato de potasio hasta un pH básico. La mezcla de reacción se filtró de nuevo y el residuo se lavó con acetato de etilo. Las fases combinadas se separaron, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se separó el disolvente a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de diclorometano / metanol).
 35 Rendimiento: 11,7 g de 1-metil-4,5-dihidro-6H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-ona
¹H-RMN (300 MHz, RT, CDCl₃): δ = 2,54 (s, 3H); 3,01-3,09 (m, 2H); 3,20-3,28 (m, 2H); 7,28 (dd, 1H); 7,54 (dt, 1H); 7,71 (dt, 1H); 7,82 (dd, 1H).

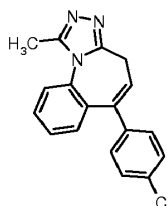
40

Ejemplo 1F (acceso alternativo al ejemplo 1C)**1,1,2,2,3,3,4,4,4-Nonafluorobutano-1-sulfonato de 1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-ilo**

5 Una solución de 11,7 g de 1-metil-4,5-dihidro-6H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-ona (ejemplo 1E) en 500 ml de THF se mezcló a -70 °C en el plazo de 30 min. con 78,1 ml de solución de hexametildisilazida de litio (1 M en tolueno). Se agitó durante otros 45 min a -70 °C. A esto se añadieron gota a gota 23,6 g de fluoruro de ácido nonafluorobutanossulfónico (CAS 375-72-4) y se agitó durante 16 horas con calentamiento hasta TA. La mezcla de reacción se añadió a solución semisaturada de hidrogenosulfato de sodio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con sol, se secaron sobre sulfato de sodio y se separó el disolvente a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de diclorometano / metanol).

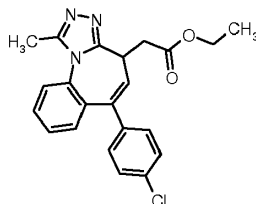
10 Rendimiento: 26,5 g de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato de 1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-ilo

15 ¹H-RMN (300 MHz, RT, CDCl₃): δ = 2,52 (s, 3H); 3,00-3,11 (m, 2H); 3,81-3,92 (m, 2H); 6,35 (dd, 1H); 7,43 (dd, 1H); 7,59 (dt, 1H); 7,65 (dt, 1H); 7,79 (dd, 1H).

Ejemplo 1C (acceso alternativo)**6-(4-Clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina**

20 Una solución de 26,5 g de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato de 1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-ilo (ejemplo 1F), 10,33 g de ácido 4-clorofenilborónico (CAS 1679-18-1), 4,31 g de cloruro de litio, 10,77 g de carbonato de sodio y 5,87 g de tetrakis-trifenilfosfinapaladio en 830 ml de tolueno y 207 ml de etanol se agitó bajo atmósfera de argón durante 3 horas a 95 °C. La mezcla de reacción se añadió a agua y se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con sol, se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se separó a vacío hasta aprox. 200 ml. Se dejó reposar durante la noche. A este respecto se depositó el compuesto objetivo deseado como un precipitado, que se separó por filtración (8,0 g). La lejía madre se concentró posteriormente y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de diclorometano / metanol). Se obtuvieron otros 3,5 g del compuesto objetivo.

25 Rendimiento: 11,5 g de 6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina
 30 ¹H-RMN (300 MHz, RT, CDCl₃): δ = 2,62 (s, 3H); 3,03 (dd, 1H); 3,89 (dd, 1H); 6,36 (dd, 1H); 7,14 (d, 2H); 7,23-7,34 (m, 3H); 7,34-7,45 (m, 2H); 7,52 (dt, 1H).

Ejemplo 1G**Preparación de [6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetato de etilo**

35 Se mezclaron 180 mg de 6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina (ejemplo 1C) en 5 ml de THF a -78 °C con 0,32 ml de una solución de diisopropilamida de litio (2 M en THF/heptano/etilbenceno). Tras completar la adición se agitó aún durante 90 min a -78 °C. Entonces se añadieron 0,065 ml de bromoacetato de etilo (CAS 105-36-2) y se calentó lentamente durante la noche hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se distribuyó entre ácido clorhídrico diluido (0,1 M) y acetato de etilo, se separó la fase orgánica, se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo y se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y sol, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, gradiente de diclorometano /

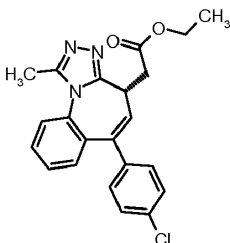
metanol).

Rendimiento: 100 mg de [6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetato de etilo.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, RT, CDCl_3): δ = 1,30 (t, (3H)); 2,59 (s, (3H)); 3,16 (dd, (1H)); 3,46 (dd, (1H)); 3,60-3,69 (m, (1H)); 4,21 (q, (2H)); 6,06 (dd, (1H)); 7,04-7,18 (m, (2H)); 7,23-7,33 (m, (3H)); 7,34-7,44 (m, (2H)); 7,51 (dt, (1H)).

5 Ejemplo 2

Preparación de (-)-(4*R*)-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetato de etilo

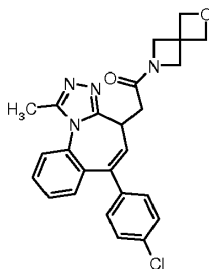


Se separaron 190 mg de [6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetato de etilo mediante HPLC quiral (Chiralpak IC 5 μm 250x30 mm, etanol / metanol 50:50 (v/v), 30 ml/min) en los enantiómeros.

10 Rendimiento: 22 mg de (-)-(4*R*)-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetato de etilo. Rotación óptica: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -140,3 $^{\circ}$ +/- 0,12 $^{\circ}$ (c=10,3, CHCl_3).

Ejemplo 3

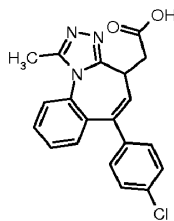
Preparación de 2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)etanona



15

Ejemplo 3A

Preparación de ácido [6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acético



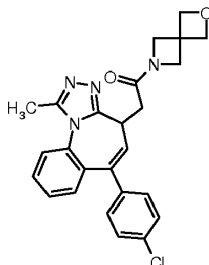
20 Una solución de 215 mg de [6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetato de etilo y 0,6 ml de solución de hidróxido de sodio (1 M) en 18 ml de metanol se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La solución se concentró completamente a vacío y el residuo se purificó mediante RP-HPLC (columna: X-Bridge C18 5 μm 100x30 mm, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua (0,1 % en vol. de ácido fórmico)).

Rendimiento: 200 mg de ácido [6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acético.

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, RT, CDCl_3): δ = 2,61 (s, (3H)); 3,24 (dd, (1H)); 3,48 (dd, (1H)); 3,65-3,73 (m, (1H)); 6,08 (d, (1H)); 7,13 (d, (2H)); 7,25-7,33 (m, (5H)); 7,37-7,46 (m, (2H)); 7,52 (dt, (1H)).

Ejemplo 3B

Preparación de 2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)etanona



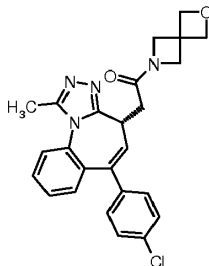
5 Una solución de 200 mg de ácido [6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acético (ejemplo 3A), 312 mg de HATU, 0,3 ml de trietilamina y 158 mg de 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano-oxalato (2:1) (CAS 174-78-7 de la base libre) en 10 ml de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se distribuyó entre sol semiconcentrado y acetato de etilo, se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con sol, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, gradiente de diclorometano / metanol).

Rendimiento: 200 mg de 2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)etanona.

10 ¹H-RMN (400 MHz, RT, DMSO-d₆): δ = 2,50 (s, 3H); 2,82 (dd, 1H); 3,05 (dd, 1H); 3,44 (q, 1H); 4,01 (d, 1H); 4,05 (d, 1H); 4,43 (d, 1H); 4,49 (d, 1H); 4,65-4,75 (m, 4H); 6,19 (d, 1H); 7,13-7,29 (m, 3H); 7,41 (d, 2H); 7,47 (dt, 1H); 7,60 (dt, 1H); 7,74 (d, 1H).

Ejemplo 4

Preparación de (-)-2-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)etanona



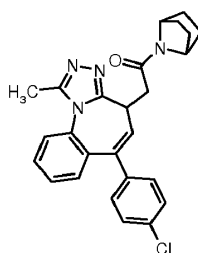
20 Se separaron 200 mg de 2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)etanona mediante HPLC quiral (Chiralpak IC 5 μm 250x30 mm, etanol / metanol 50:50 (v/v), 30 ml/min) en los enantiómeros.

Rendimiento: 50 mg de (-)-2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)etanona.

25 Rotación óptica: [α]_D²⁰ = -151,2° +/- 0,12° (c=10,6, CHCl₃).

Ejemplo 5

Preparación de 1-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-il)-2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]etanona



30 Una solución de 200 mg de ácido [6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acético (ejemplo 3A), 312 mg de HATU, 0,3 ml de trietilamina y 53 mg de clorhidrato de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano (Zerenex ZX-

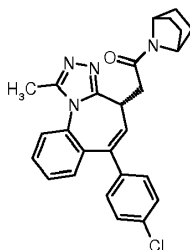
IP016134) en 10 ml de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se distribuyó entre sol semiconcentrado y acetato de etilo, se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con sol, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, gradiente de diclorometano / metanol).

Rendimiento: 210 mg de 1-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-il)-2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]etanona.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, RT, CDCl_3): δ = 1,40-1,63 (m, 1H); 1,70-2,02 (m, 3H); 2,59 (s, 3H); 3,12 (dd, 1H); 3,41 (dd, 1H); 3,76 (dt, 1H); 4,47 (t, 1H); 4,66 (t, 1H); 6,03 (d, 1H); 7,13 (d, 2H); 7,21-7,31 (m, 3H); 7,31-7,42 (m, 2H); 7,48 (dt, 1H).

10 Ejemplo 6

Preparación de (-)-1 (7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-il)-2-[(4R)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]etanona



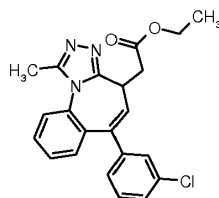
Se separaron 210 mg de 1-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-il)-2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]etanona mediante HPLC quiral (Chiralpak IC 5 μm 250x30 mm, etanol / metanol 50:50 (v/v), 30 ml/min) en los enantiómeros.

Rendimiento: 50 mg de (-)-1-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-il)-2-[(4R)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]etanona.

Rotación óptica: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -120,2^\circ \pm 0,14^\circ$ (c=9,8, CHCl_3).

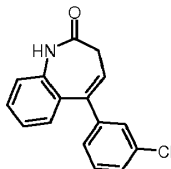
20 Ejemplo 7

Preparación de [6-(3-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetato de etilo



Ejemplo 7A

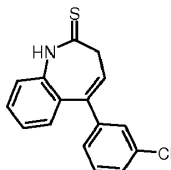
5-(3-Clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1-benzazepin-2-ona



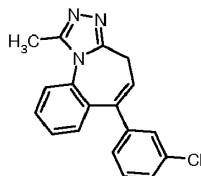
Una solución de 8,1 g de 5-(3-clorofenil)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1-benzazepin-2-ona (J. Med Chem. 37, (1994), pág. 3789 y siguientes, J. A. Lowe *et al.*) en 1,77 l de tetracloruro de carbono se mezcló con 5,3 g de bromo y en el calor de ebullición se irradió con una lámpara incandescente de 500 W. Tras 10 horas se concentró completamente la mezcla de reacción, se suspendió en acetato de etilo y se agitó con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio durante 30 min. La fase orgánica se separó, se lavó con sol, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, gradiente de hexano / acetato de etilo 0 % - 20 %).

Rendimiento: Se obtuvieron 5,6 g de 5-(4-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1-benzazepin-2-ona.

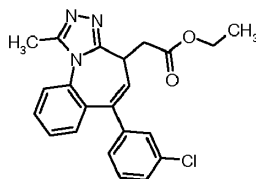
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, RT, CDCl_3): δ = 3,01 (d, 2H); 6,20 (t, 1H); 7,12-7,24 (m, 4H); 7,27-7,28 (m, 1H); 7,30-7,44 m, 3H); 7,87(bs, 1H).

Ejemplo 7B**Preparación de 5-(3-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1-benzazepin-2-tiona**

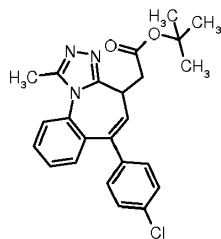
- 5 Una solución de 730 mg de 5-(3-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1-benzazepin-2-ona (ejemplo 7A) y 657 mg de 2,4-disulfuro de 2,4-bis-[4-metoxifenil]-1,3-ditia-2,4-difosfetano (reactivo de Lawesson) en 18,1 ml de tetrahidrofurano se calentó durante 2 horas hasta el calor de ebullición. Entonces se separó el disolvente a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, gradiente de hexano / acetato de etilo 0 % - 20 %).
 Rendimiento: 670 mg de 5-(3-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1-benzazepin-2-tiona.
¹H-RMN (300 MHz, RT, CDCl₃): δ = 3,46 (d, 2H); 6,22 (t, 1H); 7,11 (dd, 1H); 7,16-7,26 (m, 4H); 7,28 7,42 (m, 3H); 9,64 (bs, 1H).
- 10

Ejemplo 7C**Preparación de 6-(3-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina**

- 15 Una solución de 670 mg de 5-(3-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1-benzazepin-2-tiona (ejemplo 7B) y 208 mg de acetilhidrazina en 13,4 ml de 1-butanol se agitó durante 36 horas en el calor de ebullición. Entonces se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, gradiente de diclorometano / metanol).
 Rendimiento: 440 mg de 6-(3-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina.
¹H-RMN (300 MHz, RT, CDCl₃): δ = 2,61 (s, 3H); 3,03 (dd, 1H); 3,89 (dd, 1H); 6,37 (dd, 1H); 7,08 (dd, 1H); 7,18 (bs, 1H); 7,22-7,33 (m, 3H); 7,34-7,44 (m, 2H); 7,51 (dt, 1H).
- 20

Ejemplo 7D**Preparación de [6-(3-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetato de etilo**

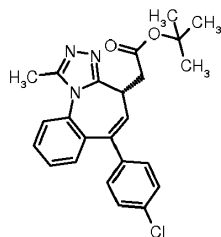
- 25 Se mezclaron 440 mg de 6-(3-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina (ejemplo 7C) en 22 ml de THF a -78 °C con 0,79 ml de una solución de diisopropilamida de litio (2 M en THF/heptano/etilbenceno). Tras completar la adición se agitó aún durante 90 min a -78 °C. Entonces se añadieron 0,16 ml de bromoacetato de etilo y se calentó lentamente durante la noche hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se distribuyó entre solución saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo, se separó la fase orgánica, se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo y se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y sol, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, gradiente de diclorometano / metanol).
 Rendimiento 220 mg de [6-(3-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetato de etilo.
¹H-RMN (300 MHz, RT, CDCl₃): δ = 1,30 (t, 3H); 2,60 (s, 3H); 3,16 (dd, 1H); 3,46 (dd, 1H); 3,65 (dt, 1H); 4,21 (q, 2H); 6,07 (d, 1H); 7,06 (d, 1H); 7,21-7,32 (m, 3H); 7,35-7,44 (m, 2H); 7,52 (dt, 1H).
- 30

Ejemplo 8**Preparación de [6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetato de *terc*-butilo**

5 Se mezclaron 200 mg de 6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina (ejemplo 1C) en 10 ml de THF a -78°C con 0,36 ml de una solución de diisopropilamida de litio (2 M en THF/heptano/etilbenceno). Tras completar la adición se agitó aún durante 90 min a -78°C . Entonces se añadieron 0,095 ml de bromoacetato de *terc*-butilo y se calentó lentamente durante la noche hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se distribuyó entre solución saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo, se separó la fase orgánica, se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo y se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y sol, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, gradiente de diclorometano / metanol).

10 Rendimiento: 110 mg de [6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetato de *terc*-butilo.

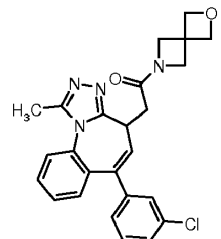
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, RT, CDCl_3): δ = 1,48 (s, 9H); 2,59 (s, 3H); 3,09 (dd, 1H); 3,38 (dd, 1H); 3,59 (dt, 1H); 6,04 (d, 1H); 7,24-7,32 (m, 3H); 7,37 (dt, 1H); 7,40 (dd, 1H); 7,50 (dt, 1H).

15 Ejemplo 9**Preparación de (-)-[(4R)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetato de *terc*-butilo**

20 Se separaron 210 mg de [6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetato de *terc*-butilo mediante HPLC quiral (Chiralpak IC 5 μm 250x30 mm, etanol / metanol 50:50 (v/v), 30 ml/min) en los enantiómeros.

Rendimiento: 33 mg de (-)-[(4R)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetato de *terc*-butilo.

Rotación óptica: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -109,1^{\circ} \pm 0,14^{\circ}$ ($c=10,0$, CHCl_3).

Ejemplo 10**25 Preparación de 2-[6-(3-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)etanona**

30 Una solución de 215 mg de [6-(3-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetato de etilo (ejemplo 7) y 0,6 ml de solución de hidróxido de sodio (1 M) en 36 ml de THF se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La solución se concentró completamente a vacío. Se obtuvieron 199 mg de ácido [6-(3-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acético.

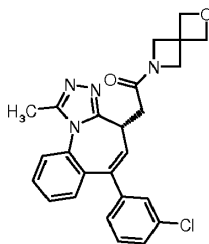
Éste se disolvió en 10 ml de DMF y se mezcló con 310 mg de HATU, 0,3 ml de trietilamina y 157 mg de 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano-oxalato (2:1) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se

distribuyó entre sol semiconcentrado y acetato de etilo, se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con sol, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, gradiente de diclorometano / metanol).

- 5 Rendimiento: 190 mg de 2-[6-(3-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)etanona.
 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, RT, CDCl_3): δ = 2,59 (s, 3H); 2,78 (dd, 1H); 3,24 (dd, 1H); 3,75 (dt, 1H); 4,18 (bs, 2H); 4,42 (d, 1H); 4,74-4,89 (m, 5H); 6,01 (d, 1H); 7,06 (d, 1H); 7,18 (bs, 1H); 7,21-7,31 (m, 3H); 7,34-7,42 (m, 2H); 7,50 (dt, 1H).

Ejemplo 11

- 10 **Preparación de (-)-2-[(4*R*)-6-(3-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)etanona**

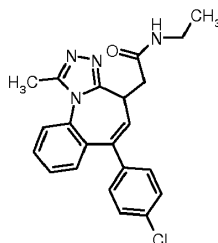


Se separaron 190 mg de 2-[6-(3-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)etanona mediante HPLC quiral (Chiralpak IA 5 μm 250x20 mm, metanol / etanol 1:1 (v/v) +0,1 % de DEA, 15 ml/min) en los enantiómeros.

- 15 Rendimiento: 70 mg de (-)-2-[(4*R*)-6-(3-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)etanona.
 Rotación óptica: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -129,9^\circ \pm 0,14^\circ$ ($c=9,8$, CHCl_3).

Ejemplo 12

- 20 **Preparación de 2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-N-etilacetamida**

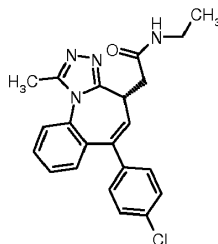


Una solución de 110 mg de ácido [6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acético (ejemplo 3A), 171 mg de HATU, 0,17 ml de trietilamina y 0,165 ml de etilamina en 3 ml de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se distribuyó entre sol semiconcentrado y acetato de etilo, se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con sol, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, gradiente de diclorometano / metanol).

- 25 Rendimiento: 80 mg de 2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-N-etilacetamida.
 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, RT, CDCl_3): δ = 1,18 (t, 3H); 2,65 (s, 3H); 2,98 (dd, 1H); 3,22-3,43 (m, 3H); 3,72 (dt, 1H); 6,07 (d, 1H); 6,84 (bs, 1H); 7,15 (d, 2H); 7,29-7,35 (m, 3H); 7,39-7,47 (m, 2H); 7,55 (dt, 1H).

Ejemplo 13

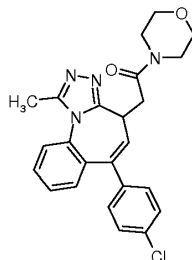
- Preparación de (-)-2-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-N-etilacetamida**



Se separaron 80 mg de 2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-N-etilacetamida mediante HPLC quiral (Chiralpak IA 5 μ m 250x20 mm, hexano/ etanol 75:25 (v/v)) en los enantiómeros. Rendimiento: 31 mg de (-)-2-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-N-etilacetamida. Rotación óptica: $[\alpha]_D^{20} = -153,6^\circ \pm 0,13^\circ$ (c=10,6, CHCl₃).

5 Ejemplo 14

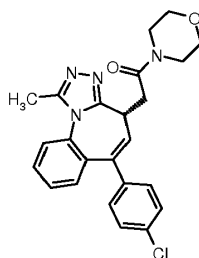
Preparación de 2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1] benzazepin-4-il]-1-(morfolin-4-il)etanona



Una solución de 110 mg de ácido [6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acético (ejemplo 3A), 171 mg de HATU, 0,17 ml de trietilamina y 0,03 ml de morfolina en 3 ml de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se distribuyó entre sol semiconcentrado y acetato de etilo, se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con sol, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, gradiente de diclorometano / metanol).
 10 Rendimiento: 85 mg de 2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(morfolin-4-il)etanona.
 15 ¹H-RMN (300 MHz, RT, CDCl₃): $\delta = 2,59$ (s, 3H); 3,11 (dd, 1H); 3,52 (dd, 1H); 3,58-3,84 (m, 9H); 6,02 (d, 1H); 7,13 (d, 2H); 7,25-7,31 (m, 3H (+CDCl₃)); 7,33-7,42 (m, 2H); 7,49 (dt, 1H).

Ejemplo 15

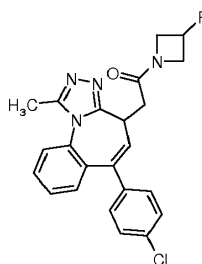
Preparación de (-)-2-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(morfolin-4-il)etanona



Se separaron 85 mg de 2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(morfolin-4-il)etanona mediante HPLC quiral (Chiralpak ID 5 μ m 250x20 mm, metanol / etanol 1:1 (v/v)) en los enantiómeros. Rendimiento: 35 mg de (-)-2-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(morfolin-4-il)etanona.
 20 Rotación óptica: $[\alpha]_D^{20} = -102,5^\circ \pm 0,13^\circ$ (c=10,9, Metanol).

Ejemplo 16

Preparación de 2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(3-fluoroazetidina-1-il)etanona



Una solución de 110 mg de ácido [6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acético (ejemplo 3A), 171 mg de HATU, 0,17 ml de trietilamina y 37 mg de clorhidrato de 3-fluoroazetidina (CAS 617718-46-4) en 3 ml

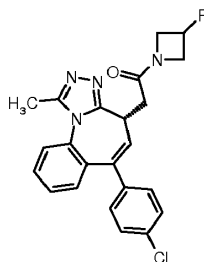
de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se distribuyó entre sol semiconcentrado y acetato de etilo, se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con sol, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, gradiente de diclorometano / metanol).

5 Rendimiento: 80 mg de 2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(3-fluoroazetidín-1-il)etanona.

¹H-RMN (300 MHz, RT, CDCl₃, el espectro contenía señales de protones diastereotópicos): δ = 2,59 + 2,59 (2s, 3H); 2,79 + 2,88 (2dd, 1H); 3,19-3,11 (m, 1H); 3,67-3,82 (m, 1H); 4,04-4,23 (m, 1H); 4,24-4,70 (2H); 4,89-5,05 (m, 1/2 H); 5,35 (dm, 1H); 6,00 + 6,03 (2d, 1H); 7,12 (d, 2H); 7,22-7,32 (m+CDCl₃, 3H); 7,33-7,42 (m, 2H); 7,49 (dt, 1H).

10 Ejemplo 17

Preparación de (-)-2-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(3-fluoroazetidín-1-il)etanona



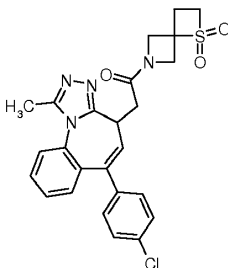
15 Se separaron 80 mg de 2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(3-fluoroazetidín-1-il)etanona mediante HPLC quiral (Chiralpak ID 5 μm 250x20 mm, metanol / etanol 1:1 (v/v), 22 ml/min) en los enantiómeros.

Rendimiento: 25 mg de (-)-2-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(3-fluoroazetidín-1-il)etanona.

Rotación óptica: [α]_D²⁰ = -87,8° +/- 0,21° (c=10,0, Metanol).

20 Ejemplo 18

Preparación de 2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(1,1-dióxido-1-tia-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)etanona

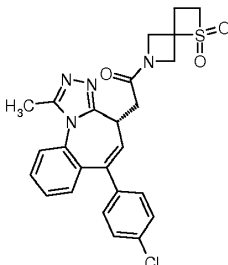


25 Una solución de 110 mg de ácido [6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acético (ejemplo 3A), 171 mg de HATU, 0,17 ml de trietilamina y 48,7 mg de sal de 1,1-dióxido-1-tia-6-azaespiro[3.3]heptano TFA (CAS 1352546-75-8 de la base libre) en 3 ml de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se distribuyó entre sol semiconcentrado y acetato de etilo, se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con sol, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, gradiente de diclorometano / metanol).

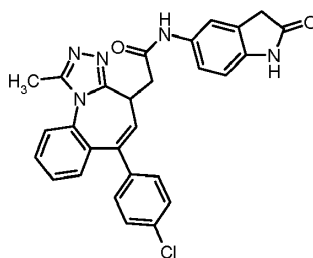
30 Rendimiento: 90 mg de 2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(1,1-dióxido-1-tia-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)etanona.

¹H-RMN (300 MHz, RT, DMSO-d₆, señales características): δ = 2,83-2,99 (m, 1H); 3,04-3,18 (m, 1H); 3,46 (q, 1H); 4,08-4,19 (m, 3H); 4,24 (t, 1H); 4,60 (dd, 1H); 4,73 (t, 1H); 6,22 (d, 1H); 7,17-7,26 (m, 3H); 7,42 (d, 2H); 7,47 (t, 1H); 7,60 (dt, 1H); 7,75 (dd, 1H).

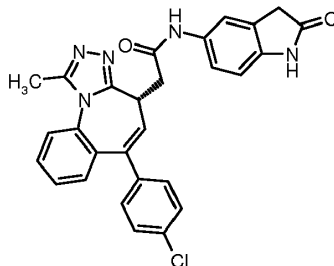
35

Ejemplo 19**Preparación de (-)-2-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(1,1-dióxido-1-tia-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)etanona**

- 5 Se separaron 90 mg de 2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(1,1-dióxido-1-tia-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)etanona mediante HPLC quiral (Chiralpak IA 5 μ m 250x20 mm, CO₂ / 2-Propanol (v/v) +0,2 % de DEA 60:40, 80 ml/min, 15000 kPa, 40 °C) en los enantiómeros.
Rendimiento: 32 mg de (-)-2-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(1,1-dióxido-1-tia-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)etanona.
- 10 Rotación óptica: $[\alpha]_D^{20} = -85,7^\circ \pm 0,13^\circ$ (c=10,4, Metanol).

Ejemplo 20**Preparación de 2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)acetamida**

- 15 Una solución de 110 mg de ácido [6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acético (ejemplo 3A), 171 mg de HATU, 0,17 ml de trietilamina y 49 mg de 5-amino-indol-2-ona en 2 ml de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se distribuyó entre sol semiconcentrado y acetato de etilo, se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con sol, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El residuo se purificó
- 20 mediante cromatografía (gel de sílice, gradiente de diclorometano / metanol).
Rendimiento: 95 mg de 2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)acetamida.
- 25 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2,62$ (s, 3H); 3,16 (dd, 1H); 3,46 (s, 2H); 3,49 (dd, 1H); 3,67-3,77 (m, 1H); 6,08 (d, 1H); 6,74 (d, 1H); 7,12 (d, 2H); 7,23-7,39 (m, 4H+CDCl₃); 7,41 (d, 2H); 7,48-7,57 (m, 2H); 7,74 (bs, 1H); 9,63 (bs, 1H).

Ejemplo 21**Preparación de (-)-2-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)acetamida**

- 30 Se separaron 90 mg de 2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)acetamida mediante HPLC quiral (Chiralpak IA 5 μ m 250x20 mm, CO₂ / 2-propanol (v/v) +0,2 % de DEA

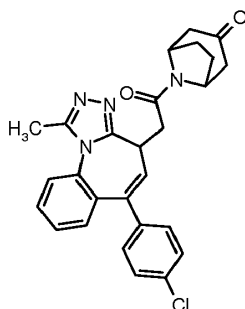
60:40, 80 ml/min, 15000 kPa, 40 °C) en los enantiómeros.

Rendimiento: 30 mg de (-)-2-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)acetamida.

Rotación óptica: $[\alpha]_D^{20} = -128,3^\circ \pm 0,18^\circ$ (c=10,0, Metanol).

5 Ejemplo 22

Preparación de 3-[[(-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona



10 Una solución de 110 mg de ácido [6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acético (ejemplo 3A), 171 mg de HATU, 0,17 ml de trietilamina y 53 mg de clorhidrato de nortropinona (CAS 25602-68-0) en 3 ml de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas.

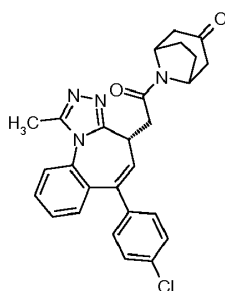
15 La mezcla de reacción se distribuyó entre sol semiconcentrado y acetato de etilo, se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con sol, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, gradiente de diclorometano / metanol).

Rendimiento: 95 mg de 3-[[(-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetil)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ona.

20 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , señales de protones diastereotópicos contenidas): $\delta = 1,66-1,78$ (m, 1H); 1,80-1,91 (m, 2H); 2,02-2,16 (m, 1H); 2,32-2,49 (m, 2H); 2,59-2,70 (m+s, 4H); 2,73-2,84 (m, 1H); 2,99 + 3,07 (2dd, 1H); 3,45 + 3,61 (2dd, 1H); 3,85 (q, 1H); 3,89-3,98 (m, 2H); 4,0-4,1 (m, 1H); 4,35-4,45 (m, 1H); 6,04 + 6,05 (2d, 1H); 7,13 (d, 2H); 7,25-7,33 (m, 3H+ CDCl_3); 7,36-7,44 (m, 2H); 7,51 (dt, 1H).

Ejemplo 23

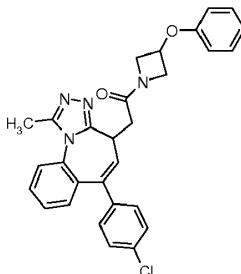
Preparación de (-)-3-[[(-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetil)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ona



25 Se separaron 90 mg de 3-[[(-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona mediante HPLC quiral (Chiralpak IA 5 μm 250x20 mm, etanol / metanol (v/v) 50:50, 20 ml/min, TA °C) en los enantiómeros.

30 Rendimiento: 38 mg de (-)-3-[[(-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetil)-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ona.

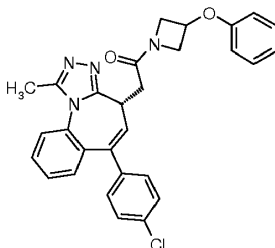
Rotación óptica: $[\alpha]_D^{20} = -98,7^\circ \pm 0,09^\circ$ (c=10,0, Metanol).

Ejemplo 24**Preparación de 2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(3-fenoxiazetidín-1-il)etanona**

5 Una solución de 110 mg de ácido [6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acético (ejemplo 3A), 171 mg de HATU, 0,17 ml de trietilamina y 61,4 mg de clorhidrato de 3-fenoxiazetidina en 3 ml de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se distribuyó entre sol semiconcentrado y acetato de etilo, se separó la fase orgánica y la fase acuosa 2 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con sol, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante
10 cromatografía (gel de sílice, gradiente de diclorometano / metanol).

Rendimiento: 100 mg de 2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(3-fenoxiazetidín-1-il)etanona.

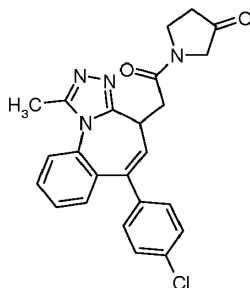
15 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = ca. 2,50 (s, 3H, señal oculta por DMSO); 2,90 (ddd, 1H); 3,14 (ddd, 1H); 3,48 (dq, 1H); 3,80 (dt, 1H); 4,23-4,33 (m, 2H); 4,77 (ddd, 1H); 5,04-5,13 (m, 1H); 6,21 (d, 1H); 6,88 (d, 2H); 7,0 (t, 1H); 7,17-7,24 (m, 3H); 7,33 (dd, 2H); 7,42 (dd, 2H); 7,47 (t, 1H); 7,60 (t, 1H); 7,75 (d, 1H).

Ejemplo 25**Preparación de (-)-2-[(4R)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(3-fenoxiazetidín-1-il)etanona**

20 Se separaron 95 mg de 2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(3-fenoxiazetidín-1-il)etanona mediante HPLC quiral (Chiralpak IB 5 μm 250x20 mm, CO₂ / metanol (v/v) 70:30, 15000 kPa, 80 ml/min, 40 °C) en los enantiómeros.

Rendimiento: 39 mg de (-)-2-[(4R)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(3-fenoxiazetidín-1-il)etanona.

25 Rotación óptica: [α]_D²⁰ = -100,7° +/- 0,14° (c=10,0, Metanol).

Ejemplo 26**Preparación de 1-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetil]pirrolidin-3-ona**

30 Una solución de 110 mg de ácido [6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acético (ejemplo 3A), 171 mg de HATU, 0,17 ml de trietilamina y 40,2 mg de clorhidrato de pirrolidin-3-ona en 3 ml de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se distribuyó entre sol semiconcentrado y acetato de

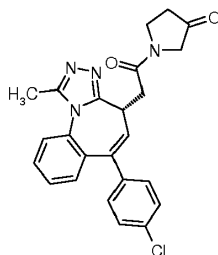
etilo, se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con sol, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, gradiente de diclorometano / metanol).

Rendimiento: 60 mg de 1-[[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetil]pirrolidin-3-ona.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , señales de protones diastereotópicos contenidas): $\delta = 2,61+2,62$ (2s, 3H); 2,61-2,69 (m, 1H); 2,75-2,84 (m, 1H); 3,00+ 3,07 (2dd, 1H); 3,46+3,62 (2dd, 1H); 3,86 (q, 1H); 3,90-3,98 (m, 2H); 4,01-4,11 (m, 1H); 4,36-4,47 (m, 1H); 6,05+6,06 (2d, 1H); 7,14 (d, 2H); 7,26-7,33 (m, 3H); 7,37-7,45 (m, 2H); 7,52 (dt, 1H).

Ejemplo 27

- 10 **Preparación de (-)-1-[[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetil]pirrolidin-3-ona**

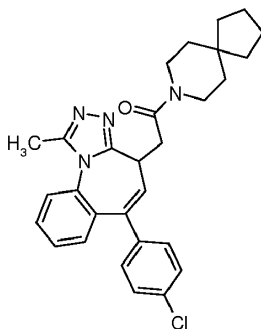


Se separaron 60 mg de 1-[[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetil]pirrolidin-3-ona mediante HPLC quiral (Chiralpak IB 5 μm 250x20 mm, CO_2 / etanol (v/v) 70:30, 15000 kPa, 60 ml/min, 40 $^\circ\text{C}$) en los enantiómeros.

- 15 Rendimiento: 19 mg de (-)-1-[[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetil]pirrolidin-3-ona.
Rotación óptica: $[\alpha]_D^{20} = -82,9^\circ \pm 0,29^\circ$ (c=10,0, Metanol).

Ejemplo 28

- 20 **Preparación de 1-(8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]etanona**



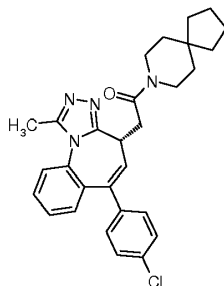
Una solución de 110 mg de ácido [6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acético (ejemplo 3A), 171 mg de HATU, 0,17 ml de trietilamina y 46,1 mg de 8-azaespiro[4.5]decano (CAS 176-64-7) en 3 ml de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se distribuyó entre sol semiconcentrado y acetato de etilo, se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con sol, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, gradiente de diclorometano / metanol).

- 25 Rendimiento: 55 mg de 1-(8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]etanona.
30 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1,33$ (t, 2H); 1,42-1,47 (m, 4H); 1,49 (q, 2H); 1,58-1,62 (m, 4H); 3,08 (dd, 1H); 3,38-3,47 (m, 3H); 3,25-3,55 (m, 3H); 6,20 (d, 1H); 7,21 (dd, 1H); 7,22 (d, 2H); 7,41 (d, 2H); 7,47 (dt, 1H); 7,60 (dt, 1H); 7,75 (dd, 1H).

- 35 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,43-1,56$ (m, 6H); 1,61-1,72 (m, 6H); 2,61 (s, 3H); 3,20 (dd, 1H); 3,48 (dd, 1H); 3,56-3,65 (m, 4H); 3,76-3,83 (m, 1H); 6,04 (d, 1H); 7,15 (d, 2H); 7,25-7,33 (m, 3H+ CHCl_3); 7,34-7,43 (m, 2H); 7,49 (dt, 1H).

Ejemplo 29

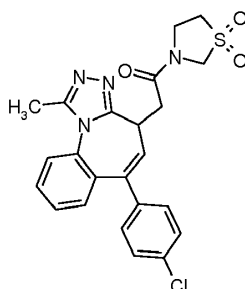
Preparación de (-)-1-(8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-2-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]etanona



- 5 Se separaron 55 mg de 1-(8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]etanona mediante HPLC quiral (Chiralpak IA 5 μm 250x20 mm, CO_2 / 2-propanol (v/v) 60:40, 15000 kPa, 60 ml/min, 40 $^\circ\text{C}$) en los enantiómeros.
 Rendimiento: 32 mg de (-)-1-(8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-2-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]etanona.
 10 Rotación óptica: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -97,3^\circ \pm 0,16^\circ$ (c=10,0, Metanol).

Ejemplo 30

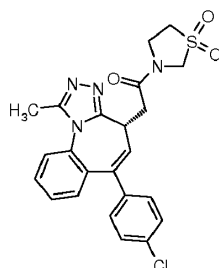
Preparación de 2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(1,1-dióxido-1,3-tiazolidin-3-il)etanona



- 15 Una solución de 110 mg de ácido [6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acético (ejemplo 3A), 171 mg de HATU, 0,17 ml de trietilamina y 40,1 mg de 1,1-dióxido-1,3-tiazolidina en 3 ml de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se distribuyó entre sol semiconcentrado y acetato de etilo, se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con sol, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El residuo se purificó
 20 mediante cromatografía (gel de sílice, gradiente de diclorometano / metanol).
 Rendimiento: 65 mg de 2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(1,1-dióxido-1,3-tiazolidin-3-il)etanona.
 ^1H -RMN (300 MHz, DMSO-d_6 , señales de protones diastereotópicos contenidas, señales seleccionadas): $\delta =$ ca. 2,50 (s, 3H, Señal oculta por DMSO); 3,1-3,24 (m, 1H); 3,45 (t, 1H); 3,53 (dd, 1H); 3,60 (t, 1H); 3,75-3,95 (m, 1H);
 25 4,16-4,25 (m, 1H); 4,43-4,55 (m, 1H); 4,89 (s, 1H); 6,18+6,22 (2d, 1H); 7,18-7,27 (m, 3H); 7,42 (d, 1H); 7,48 (dt, 1H); 7,61 (dt, 1H); 7,76 (dd, 1H).

Ejemplo 31

Preparación de (-)-2-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(1,1-dióxido-1,3-tiazolidin-3-il)etanona



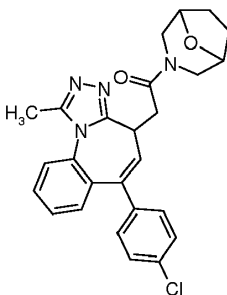
Se separaron 65 mg de 2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(1,1-dióxido-1,3-tiazolidin-3-il)etanona mediante HPLC quiral (Chiralpak IA 5 μm 250x20 mm, CO_2 / metanol (v/v) 60:40, 15000 kPa, 80 ml/min, 40 $^\circ\text{C}$) en los enantiómeros.

Rendimiento: 23 mg de (-)-2-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(1,1-dióxido-1,3-tiazolidin-3-il)etanona.

Rotación óptica: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -97,8^\circ \pm 0,20^\circ$ (c=10,0, Metanol).

Ejemplo 32

Preparación de 2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)etanona



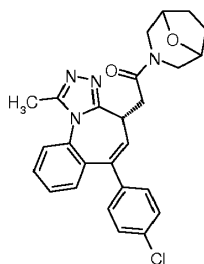
Una solución de 110 mg de ácido [6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acético (ejemplo 3A), 171 mg de HATU, 0,17 ml de trietilamina y 49,5 mg de clorhidrato de 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano (CAS 54745-74-3) en 3 ml de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se distribuyó entre sol semiconcentrado y acetato de etilo, se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con sol, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, gradiente de diclorometano / metanol).

Rendimiento: 95 mg de 2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)etanona.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , señales seleccionadas): $\delta = 1,46-1,60$ (m, 1H); 1,73-2,03 (m, 3H); ca. 2,50 (s, 3H, Señal oculta por DMSO); 2,72-2,85 (m, 1H); 2,88-3,00 (m, 1/2H); 3,14-3,41 (m+agua); 3,48 (t, 1/2H); 3,52-3,59 (m, 1H); 3,75 (dd, 1H); 3,95 (dd, 1H); 3,28-3,39 (m, 2H); 6,17-6,24 (m, 1H); 7,17-7,26 (m, 3H); 7,38-7,46 (m, 2H); 7,47 (dt, 1H); 7,60 (dt, 1H); 7,75 (bd, 1H).

Ejemplo 33

Preparación de (-)-2-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)etanona



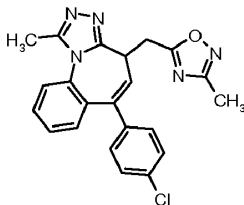
Se separaron 65 mg de 2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)etanona mediante HPLC quiral (Chiralpak ID 5 μm 250x20 mm, CO_2 / etanol (v/v) 60:40, 15000 kPa, 80 ml/min, 40 $^\circ\text{C}$) en los enantiómeros.

Rendimiento: 33 mg de (-)-2-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)etanona.

Rotación óptica: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -93,0^\circ \pm 0,10^\circ$ (c=10,0, Metanol).

Ejemplo 34

Preparación de 6-(4-clorofenil)-1-metil-4-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina



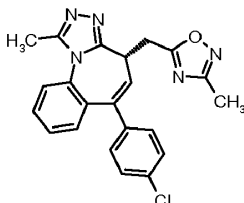
5 Se agitaron 108 mg de acetamidoxima (CAS 22059-22-9) en 0,46 ml de 1-metil-2-pirrolidona a temperatura ambiente, hasta que se formó una solución homogénea. A esto se añadió una solución de 130 mg de [6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetato de terc-butilo (ejemplo 8) en 0,46 ml de 1-metil-2-pirrolidona y se añadieron lentamente 63 mg de metilato de sodio. Se agitó durante 3 horas a 70 °C. La mezcla de reacción se añadió a agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con sol, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron completamente a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de diclorometano / metanol).

10 Rendimiento: 36 mg de 6-(4-clorofenil)-1-metil-4-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina.

15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,29 (s, 3H); ca. 2,50 (s, 3H, Señal oculta por DMSO); 3,69-3,77 (m, 2H); 3,86 (dd, 1H); 6,35 (d, 1H); 7,20-7,28 (m, 3H); 7,43 (d, 2H); 7,49 (dt, 1H); 7,62 (dt, 1H); 7,79 (d, 1H).

Ejemplo 35

Preparación de (-)-6-[(4R)-4-clorofenil]-1-metil-4-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina



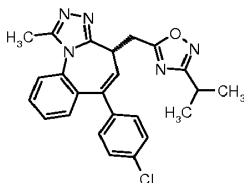
20 Se separaron 27 mg de 6-(4-clorofenil)-1-metil-4-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina mediante HPLC quiral (Chiralpak IA 5 μm 250x20 mm, CO₂ / 2-propanol (v/v) 75:25, 15000 kPa, 80 ml/min, 40 °C) en los enantiómeros.

Rendimiento: 4 mg de (-)-6-[(4R)-4-clorofenil]-1-metil-4-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina.

25 Rotación óptica: [α]_D²⁰ = -141,7° (c=10,0, Metanol).

Ejemplo 36

Preparación de (-)-(4R)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4-[(3-(propan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina



30 Se agitaron 344 mg de 2-metilpropilimidoxima (CAS 35613-84-4) en 0,53 ml de 1-metil-2-pirrolidona a temperatura ambiente, hasta que se formó una solución homogénea. A esto se añadió una solución de 150 mg de [6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetato de *tert*-butilo (ejemplo 8) en 0,53 ml de 1-metil-2-pirrolidona y se añadieron lentamente 73 mg de metilato de sodio. Se agitó durante 3 horas a 70 °C. Se añadieron otros 73 mg de metilato de sodio y se agitó durante 10 horas a 90 °C. La mezcla de reacción se añadió a agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con sol, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron completamente a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de diclorometano / metanol). Se obtuvieron 74 mg del racemato, que se separaron mediante HPLC quiral (Chiralpak IA 5 μm 250x20 mm, CO₂ / 2-propanol + 0,4 % de dietilamina (v/v) 78:22, 15000 kPa, 80 ml/min, 40 °C) en los enantiómeros.

35

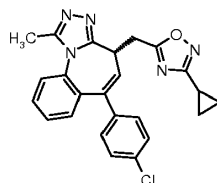
Rendimiento: 6 mg de (-)-(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4-[[3-(propan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, en parte juegos de señales diastereotópicas): δ = 1,22 y 1,24 (2d, 6H); ca. 2,50 (s, 3H, Señal oculta por DMSO); 3,02 (sept, 1H); 3,70-3,89 (m, 3H); 6,33 (d, 1H); 7,19-7,27 (m, 3H); 7,43 (d, 2H); 7,49 (dt, 1H); 7,62 (dt, 1H); 7,78 (d, 1H).

Rotación óptica: [α]_D²⁰ = -48,0° (c=10,0, Metanol).

Ejemplo 37

Preparación de (-)-(4*R*)-6-(4-clorofenil)-4-[(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina



Se agitaron 338 mg de N'-hidroxiciclopropanocarboximidamida (CAS 51285-13-3) en 0,53 ml de 1-metil-2-pirrolidona a temperatura ambiente, hasta que se formó una solución homogénea. A esto se añadió una solución de 150 mg de [6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetato de *tert*-butilo (ejemplo 8) en 0,53 ml de 1-metil-2-pirrolidona y se añadieron lentamente 73 mg de metilato de sodio. Se agitó durante 3 horas a 70 °C. Se añadieron otros 73 mg de metilato de sodio y se agitó durante 3 horas a 90 °C. La mezcla de reacción se añadió a agua y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con sol, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron completamente a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de diclorometano / metanol). Se obtuvieron 66 mg del racemato, que se separaron mediante HPLC quiral (Chiralpak IA 5 μm 250x20 mm, CO₂ / 2-propanol + 0,2 % de dietilamina (v/v) 75:25, 15000 kPa, 80 ml/min, 40 °C) en los enantiómeros.

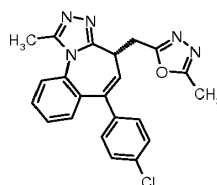
Rendimiento: 11 mg de (-)-(4*R*)-6-(4-clorofenil)-4-[(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,80-0,87 (m, 2H); 0,99-1,07 (m, 2H); 2,02-2,12 (m, 1H); ca. 2,50 (s, 3H, Señal oculta por DMSO); 3,65-3,87 (m, 3H); 6,32 (d, 1H); 7,19-7,26 (m, 3H); 7,43 (d, 2H); 7,48 (dt, 1H); 7,62 (dt, 1H); 7,78 (d, 1H).

Rotación óptica: [α]_D²⁰ = -75,9° (c=10,0, Metanol).

Ejemplo 38

Preparación de (-)-(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina



Una solución de 150 mg de ácido [6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acético (ejemplo 3A), 57 mg de acetilhidrazina, 0,27 ml de trietilamina y 1,24 g de anhídrido cíclico del ácido 1-propanfosfónico (T3P, CAS 68957-94-8) en 1,2 ml de acetato de etilo se agitó durante 4 horas a 90 °C. La mezcla de reacción se añadió a sol y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron completamente a vacío. El residuo se disolvió en 1 ml de acetonitrilo y se añadieron 0,06 ml de oxiclórico de fósforo con enfriamiento en baño de hielo. Se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se añadió a sol y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se separó el disolvente a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de diclorometano / metanol). Se obtuvieron 32 mg del racemato, que se separaron mediante HPLC quiral (Chiralpak IA 5 μm 250x20 mm, CO₂ / 2-propanol + 0,2 % de dietilamina (v/v) 75:25, 15000 kPa, 80 ml/min, 40 °C) en los enantiómeros.

Rendimiento: 10 mg de (-)-(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina.

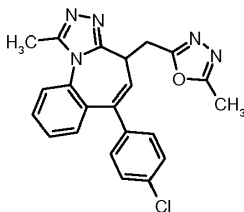
¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,47 (s, 3H); ca. 2,50 (s, 3H, Señal oculta por DMSO); 3,65-3,80 (m, 3H); 6,32 (d, 1H); 7,19-7,27 (m, 3H); 7,42 (d, 2H); 7,49 (dt, 1H); 7,62 (dt, 1H); 7,77 (d, 1H).

Rotación óptica: [α]_D²⁰ = -95,7° (c=10,0, Metanol).

La estereoquímica absoluta del átomo de carbono C4 se confirmó mediante análisis de estructura de rayos X en la configuración (*R*).

Ejemplo 39

5 **Preparación de 6-(4-clorofenil)-1-metil-4-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina**



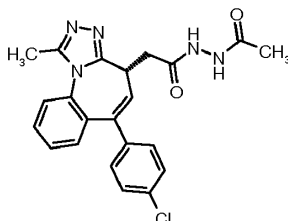
10 Una solución de 10,1 g de 6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina (ejemplo 1C) en 1 l de THF se mezcló a -70 °C lentamente con 36 ml de solución de hexametildisilazida de litio (1 M en tolueno). Se agitó durante 90 min a -70 °C y entonces se añadió gota a gota una solución de 4,35 g de 2-(clorometil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (CAS 3914-42-9) en 15 ml de THF. Con calentamiento hasta TA se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se añadió a solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con sol al 50 %, se secaron sobre sulfato de sodio y se separó el disolvente a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de diclorometano / metanol).

15 Rendimiento: 9,2 g de 6-(4-clorofenil)-1-metil-4-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,47 (s, 3H); ca. 2,50 (s, 3H, Señal oculta por DMSO); 3,65-3,80 (m, 3H); 6,32 (d, 1H); 7,19-7,27 (m, 3H); 7,42 (d, 2H); 7,49 (dt, 1H); 7,62 (dt, 1H); 7,77 (d, 1H).

Ejemplo 40

20 **Preparación de N'-acetil-2-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetohidrazida**



25 Una solución de 1 g de ácido [6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acético (ejemplo 3A), 148 mg de HATU, 1,5 ml de trietilamina y 212 mg de acetilhidrazina en 14 ml de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se añadió a solución sat. de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo 3 veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con sol, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, gradiente de diclorometano / metanol). El racemato obtenido (210 mg) del compuesto del título se separó mediante HPLC quiral (Chiralpak IA 5 μm 250x20 mm, CO₂ / etanol + 0,4 % de dietilamina (v/v) 60:40, 15000 kPa, 80 ml/min, 40 °C) en los enantiómeros.

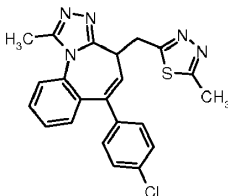
30 Rendimiento: 20 mg de N'-acetil-2-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetohidrazida.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,86 (s, 3H); ca. 2,50 (s, 3H, Señal oculta por DMSO); 3,02 (d, 2H); 3,45 (q, 1H); 6,22 (d, 1H); 7,19 (dd, 1H); 7,28 (d, 2H); 7,40 (d, 2H); 7,46 (dt, 1H); 7,59 (dt, 1H); 7,73 (dd, 1H); 9,79 (bs, 1H); 10,03 (bs, 1H).

35

Ejemplo 41

Preparación de 6-(4-clorofenil)-1-metil-4-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina



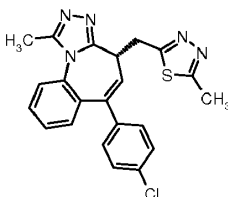
5 Una solución de 50 mg de N'-acetil-2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetohidrazida (ejemplo 40, racemato) y 45 mg de reactivo de Lawesson en 2 ml de THF se agitó durante 2 horas a 65 °C. Se añadió ésta a solución de hidróxido de sodio (1 N) y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con sol, se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se separó completamente a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de diclorometano / metanol).

10 Rendimiento: 40 mg de 6-(4-clorofenil)-1-metil-4-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = ca. 2,50 (s, 3H, Señal oculta por DMSO); 2,67 (s, 3H); 3,65 (dd, 1H); 3,85 (dd, 1H); 3,99 (dd, 1H); 6,29 (d, 1H); 7,17-7,25 (m, 3H); 7,42 (d, 2H); 7,47(dt, 1H); 7,61 (dt, 1H); 7,76 (dd, 1H).

15 Ejemplo 42

Preparación de (+)-(4R)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina



20 Se separaron 80 mg de 6-(4-clorofenil)-1-metil-4-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina mediante HPLC quiral (Chiralpak IC 5 μm 250x20 mm, acetonitrilo / etanol 90:10, 31 ml/min, TA) en los enantiómeros.

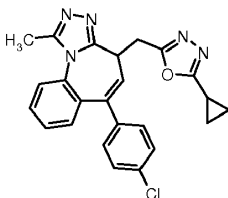
Rendimiento: 30 mg de (+)-(4R)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina.

25 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = ca. 2,50 (s, 3H, Señal oculta por DMSO); 2,67 (s, 3H); 3,65 (dd, 1H); 3,85 (dd, 1H); 3,99 (dd, 1H); 6,29 (d, 1H); 7,17-7,25 (m, 3H); 7,42 (d, 2H); 7,47(dt, 1H); 7,61 (dt, 1H); 7,76 (dd, 1H).

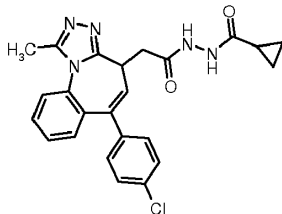
Rotación óptica: [α]_D²⁰ = +105,3° (c=10,0, Metanol).

Ejemplo 43

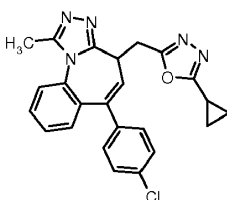
Preparación de 6-(4-clorofenil)-4-[(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina



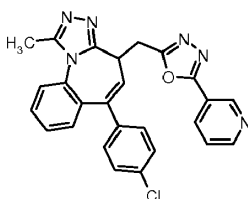
30

Ejemplo 43A**Preparación de
il]acetil]ciclopropanocarbohidrazida****N'-{2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-**

- 5 Una solución de 50 mg de ácido [6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acético (ejemplo 3A), 23 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 18 mg de hidrato de 1-hidroxi-1H-benzotriazol y 12 mg de hidrazida de ácido ciclopropanocarboxílico (CAS 6952-93-8) en 0,6 ml de THF se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se añadió a solución sat. de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo 3 veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con sol, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, gradiente de diclorometano / metanol). Se obtuvieron 29 mg de N'-{2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetil]ciclopropanocarbohidrazida.
- 10 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,67-0,79 (m, 4H); 1,56-1,68 (m, 1H); ca. 2,50 (s, 3H, Señal oculta por DMSO); 2,97-3,06 (m, 2H); 3,40-3,52 (m, 1H); 6,22 (d, 1H); 7,19 (d, 1H); 7,26 (d, 2H); 7,40 (d, 2H); 7,46 (t, 1H); 7,60 (t, 1H); 7,73 (d, 1H); 10,02 (s, 1H); 10,04 (s, 1H).
- 15

Ejemplo 43B**Preparación de 6-(4-clorofenil)-4-[(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina**

- 20 Una solución de 24 mg de N'-{2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetil]ciclopropanocarbohidrazida (ejemplo 43A) en 0,25 ml de acetonitrilo se mezcló con enfriamiento en baño de hielo con 0,028 ml de oxiclورو de fósforo. Se calentó hasta 95 °C y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se añadió a sol y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se separó el disolvente a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de diclorometano / metanol).
- 25 Rendimiento: 13 mg de 6-(4-clorofenil)-4-[(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina.
- 30 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,94-1,00 (m, 2H); 1,07-1,16 (m, 2H); 2,16-2,25 (m, 1H); ca. 2,50 (s, 3H, Señal oculta por DMSO); 3,56-3,76 (m, 3H); 6,32 (d, 2H); 7,19-7,27 (m, 3H); 7,43 (d, 2H); 7,48 (dt, 1H); 7,62 (dt, 1H); 7,77 (dd, 1H).

Ejemplo 44**Preparación de 6-(4-clorofenil)-1-metil-4-[[5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina**

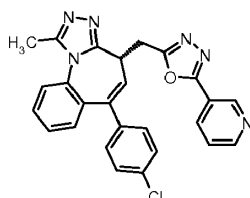
- 35 En analogía a la preparación del ejemplo 39 se obtuvieron, partiendo de 280 mg de 6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina (ejemplo 1C) y 169 mg de 3-[5-(clorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridina (CAS 677347-79-4), 145 mg de 6-(4-clorofenil)-1-metil-4-[[5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina.

Rendimiento: 145 mg de 6-(4-clorofenil)-1-metil-4-[[5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d6): δ = 2,52 (s, 3H); 3,75-3,98 (m, 3H); 6,41 (d, 1H); 7,20-7,30 (m, 3H); 7,43 (d, 2H); 7,49 (dt, 1H); 7,57-7,69 (m, 2H); 7,79 (dd, 1H); 8,36 (dt, 1H); 8,80 (dd, 1H); 9,16 (dd, 1H).

5 Ejemplo 45

Preparación de (-)-(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4-[[5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina



Se separaron 145 mg de 6-(4-clorofenil)-1-metil-4-[[5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina mediante HPLC quiral (Chiralpak IC 5 μm 250x20 mm, acetonitrilo / etanol 90:10, 50 ml/min, TA) en los enantiómeros.

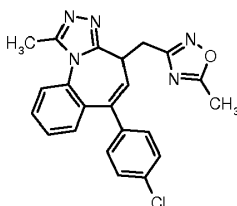
Rendimiento: 46 mg de (-)-(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4-[[5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d6): δ = 2,52 (s, 3H); 3,75-3,98 (m, 3H); 6,41 (d, 1H); 7,20-7,30 (m, 3H); 7,43 (d, 2H); 7,49 (dt, 1H); 7,57-7,69 (m, 2H); 7,79 (dd, 1H); 8,36 (dt, 1H); 8,80 (dd, 1H); 9,16 (dd, 1H).

Rotación óptica: [α]_D²⁰ = -152,1° (c=8,0, Metanol).

Ejemplo 46

Preparación de 6-(4-clorofenil)-1-metil-4-[[5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina



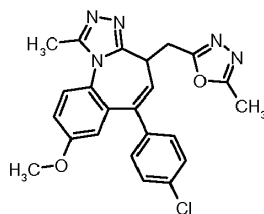
En analogía a la preparación del ejemplo 39 se obtuvieron, partiendo de 150 mg de 6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina (ejemplo 1C) y 61 mg de 3-(clorometil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol (CAS 1192-80-9), 12 mg de 6-(4-clorofenil)-1-metil-4-[[5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina.

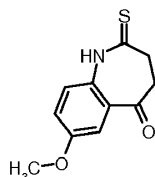
Rendimiento: 12 mg de 6-(4-clorofenil)-1-metil-4-[[5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d6): δ = ca. 2,50 (s, 3H, señal oculta por DMSO); 2,55 (s, 3H); 3,51 (dd, 1H); 3,57-3,69 (m, 2H); 6,27 (d, 1H); 7,18-7,25 (m, 3H); 7,42 (d, 2H); 7,47 (dt, 1H); 7,61 (dt, 1H); 7,77 (dd, 1H).

Ejemplo 47

Preparación de 6-(4-clorofenil)-8-metoxi-1-metil-4-[[5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina

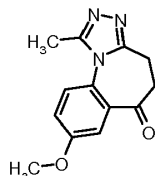


Ejemplo 47A**Preparación de 7-metoxi-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ona**

5 En analogía a la preparación de 2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ona (ejemplo 1D) se obtuvieron, partiendo de 50 g de 7-metoxi-3,4-dihidro-1H-1-benzazepin-2,5-diona (Arch. Pharm. 2002, 335, pág. 311-17, K. Wieking *et al.*) y 72,9 g de reactivo de Lawesson, 40,9 g de 7-metoxi-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ona.

Rendimiento: 40,9 g de 7-metoxi-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ona.

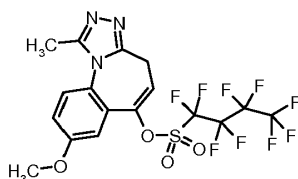
10 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,91-2,98 (m, 2H); 3,08-3,17 (m, 2H); 3,80 (s, 3H); 7,20-7,29 (m, 3H); 11,98 (bs, 1H).

Ejemplo 47B**Preparación de 8-metoxi-1-metil-4,5-dihidro-6H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-ona**

15 En analogía a la preparación de 1-metil-4,5-dihidro-6H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-ona (ejemplo 1E) se obtuvieron, partiendo de 20 g de 7-metoxi-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ona y 20,1 g de acetilhidrazina, 5,8 g de 8-metoxi-1-metil-4,5-dihidro-6H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-ona.

Rendimiento: 5,8 g de 8-metoxi-1-metil-4,5-dihidro-6H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-ona.

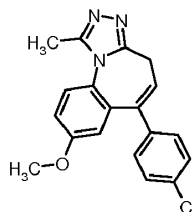
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,50 (s, 3H); 2,99-3,07 (m, 2H); 3,17-3,25 (m, 2H); 3,89 (s, 3H); 7,19 (bs, 2H); 7,26 (bs, 1H).

20 Ejemplo 47C**Preparación de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato de 8-metoxi-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-ilo**

25 En analogía a la preparación de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato de 1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-ilo (ejemplo 1F) se obtuvieron, partiendo de 2 g de 8-metoxi-1-metil-4,5-dihidro-6H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-ona y 1,96 g de fluoruro de ácido nonafluorobutanofosfónico, 140 mg de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato de 8-metoxi-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-ilo.

Rendimiento: 140 mg de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato de 8-metoxi-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-ilo.

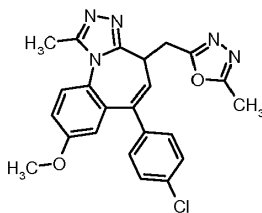
30 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,63 (s, 3H); 3,04-3,13 (m, 1H); 3,85-3,96 (m+s, 4H); 6,32-6,39 (m, 1H); 7,16 (dd, 1H); 7,24 (d, 1H); 7,35 (d, 1H).

Ejemplo 47 D**Preparación de 6-(4-clorofenil)-8-metoxi-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina**

5 En analogía a la preparación de 6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina (ejemplo 1C, acceso alternativo) se obtuvo, partiendo de 125 mg de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato de 8-metoxi-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-ilo (ejemplo 47C) y 46 mg de ácido 4-clorofenilborónico, el compuesto del título.

Rendimiento: 60 mg de 6-(4-clorofenil)-8-metoxi-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina.

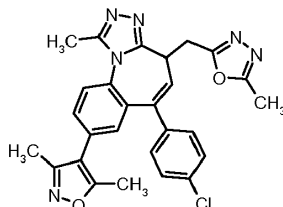
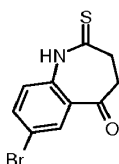
10 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 2,59 (s, 3H); 3,04 (dd, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,87 (dd, 1H); 6,34 (dd, 1H); 6,70 (d, 1H); 7,04 (dd, 1H); 7,16 (d, 2H); 7,30 (d, 2H); 7,33 (d, 1H).

Ejemplo 47E**Preparación de 6-(4-clorofenil)-8-metoxi-1-metil-4-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina**

15 En analogía a la preparación del ejemplo 39 se obtuvieron, partiendo de 50 mg de 6-(4-clorofenil)-8-metoxi-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina (ejemplo 47D) y 19 mg de 3-(clorometil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (CAS 3914-42-9), 6 mg de 6-(4-clorofenil)-8-metoxi-1-metil-4-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina.

20 Rendimiento: 6 mg de 6-(4-clorofenil)-8-metoxi-1-metil-4-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = ca. 2,50 (2s, 6H, señales ocultas por DMSO); 3,61-3,80 (m+s, 6H); 6,31 (d, 1H); 6,64 (d, 1H); 7,20 (dd, 1H); 7,24 (d, 2H); 7,42 (d, 2H); 7,72 (d, 1H).

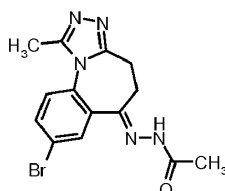
Ejemplo 48**Preparación de 6-(4-clorofenil)-8-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-1-metil-4-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina****Ejemplo 48A****Preparación de 7-bromo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ona**

Se agitaron 23,1 g de 7-bromo-3,4-dihidro-1H-1-benzazepin-2,5-diona (CAS 137046-58-3) junto con 27,2 g de reactivo de Lawesson (CAS 19172-47-5) en 471 ml de tetrahidrofurano durante 1 h a 60 °C. La mezcla se concentró, se extendió el residuo con metanol y se separó el producto por filtración con succión. Tras secar a vacío a 40 °C se obtuvieron 18,7 g.

5 $^1\text{H-RMN}$ (600MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2,93 - 2,98$ (m, 2H), 3,16 - 3,21 (m, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,86 (d, 1H).

Ejemplo 48B

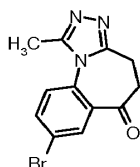
Preparación de N'-(8-bromo-1-metil-4,5-dihidro-6H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-iliden)acetohidrazida



10 Se agitaron 15,3 g de 7-bromo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ona y 12,6 g de acetilhidrazina (n.º CAS 1068-57-1) en 1-butanol durante 1 h a 60 °C y durante 16 h a 125 °C. La mezcla se concentró y posteriormente se hizo reaccionar directamente. Se obtuvieron 30,2 g de producto bruto.

Ejemplo 48C

Preparación de 8-bromo-1-metil-4,5-dihidro-6H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-ona

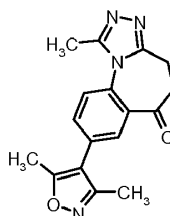


15 Se agitaron 6,04 g de producto bruto N'-(8-bromo-1-metil-4,5-dihidro-6H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-iliden)acetohidrazida con 14,4 ml de ácido clorhídrico conc. en 93 ml de dioxano y 4 ml de agua durante la noche a temperatura ambiente. El sólido se separó por filtración con succión y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se ajustó con solución de hidrogenocarbonato de sodio hasta pH 8. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y acetato de etilo/etanol 99/1. El extracto se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía en columna en 50 g de gel de sílice con MeCl/EtOH 100/0 - 90/10. Se obtuvieron 2,82 g de producto.

20 $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2,42$ (s, 3H), 2,92 - 2,99 (m, 2H), 3,08 - 3,16 (m, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H).

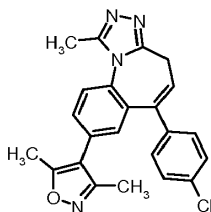
Ejemplo 48D

Preparación de 8-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-1-metil-4,5-dihidro-6H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-ona



30 Se mezclaron 7,5 g de 8-bromo-1-metil-4,5-dihidro-6H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-ona, 5,0 g de ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico (CAS 16114-47-9), 2,1 g de [1,1'-bis-(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (CAS 95464-05-4) y 5,0 g de hidrogenocarbonato de sodio con 73 ml de agua y 300 ml de dioxano. La mezcla se desgasificó en ultrasonido y se agitó bajo argón durante 1 h a 80 °C y a continuación se concentró. El residuo se mezcló con 100 ml de solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano. El extracto se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se obtuvieron 10 g de producto bruto, que se purificaron mediante cromatografía en columna en 340 g de gel de sílice con MeCl/EtOH 100/0 - 90/10. Se obtuvieron 7,85 g de producto.

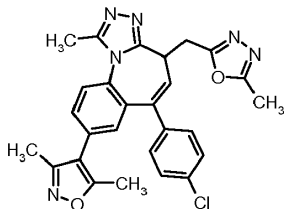
35 $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3): $\delta = 2,34$ (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 3,07 - 3,14 (m, 2H), 3,26 - 3,35 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H).

Ejemplo 48E**Preparación de 6-(4-clorofenil)-8-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina**

5 1) Se suspendieron 1,16 g de 8-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-1-metil-4,5-dihidro-6H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-ona en 145 ml de THF y se mezclaron con 18,8 ml de solución 1,0 M de bromuro de 4-clorofenilmagnesio. La mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 17 h a 60 °C y durante 18 h a 70 °C y a continuación se concentró hasta aproximadamente el 50 % del volumen. El residuo se mezcló con hielo y HCl 1 N (pH 1,5) y se extrajo con 250 ml de diclorometano/*i*-propanol (4:1). El extracto se lavó con 30 ml de agua y se concentró. Se obtuvieron 2,97 g.

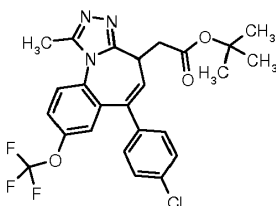
10 2) Se mezclaron 1,58 g del residuo con 134 ml de tolueno y 1,94 g de ácido *p*-toluensulfónico y se agitaron durante 2 h a 110 °C. La solución se lavó con solución de hidrogenocarbonato de sodio y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se cromatógrafió a través de 100 g de gel de sílice con MeCl/EtOH 100/0 - 95/5. Se obtuvieron 190 mg de producto.

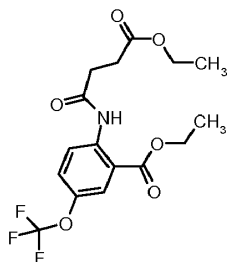
15 ¹H-RMN (300MHz, CDCl₃): δ = 2,20 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 3,10 (dd, 1H), 3,94 (dd, 1H), 6,42 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,17 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,40 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H).

Ejemplo 48F**Preparación de 6-(4-clorofenil)-8-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-1-metil-4-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina**

20 Se dispusieron 75 mg de 6-(4-clorofenil)-8-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina en 5,7 ml de THF. La solución se enfrió hasta -60 °C y se mezcló bajo argón lentamente con 0,40 ml de solución 1,4 M de *sec*-butil-litio (tiempo de goteo 1 min). La solución se volvió oscura y se agitó posteriormente durante 1 h a -67 - -60 °C. Se añadieron gota a gota 74 mg de 2-(clorometil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (CAS 3914-42-9) en 1,3 ml de THF a -65 °C. Se separó el baño frío y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente y se mezcló con 3 ml de solución de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se obtuvieron 110 mg de producto bruto, que se purificaron mediante cromatografía en columna en 10 g de gel de sílice con MeCl/EtOH 100/0 - 95/5. Se obtuvieron 16 mg de producto que se purificaron mediante RP-HPLC (columna: X-Bridge C18 5 μm 100x30 mm, fase móvil: gradiente de acetonitrilo / agua (0,1 % en vol. de ácido fórmico), flujo 50 ml/min, TA). Se obtuvieron 2,4 mg de 6-(4-clorofenil)-8-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-1-metil-4-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina.

30 ¹H-RMN (400MHz, CDCl₃): δ = 2,21 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 3,64 - 3,77 (m, 1H), 3,86 - 3,99 (m, 2H), 6,19 (d, 1H), 7,13 - 7,17 (m, 3H), 7,31 (d, 2H), 7,43 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H).

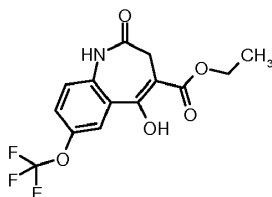
Ejemplo 49**Preparación de [6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(trifluorometoxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetato de *terc*-butilo**

Ejemplo 49A**Preparación de 2-[(4-etoxi-4-oxobutanoil)amino]-5-(trifluorometoxi)benzoato de etilo**

Se añadieron gota a gota 25,8 g de cloruro de etilsuccinilo lentamente a TA a una solución de 23,6 g de 2-amino-5-(trifluorometoxi)benzoato de etilo (CAS 220107-20-0) en 7,6 ml de piridina y 450 ml de THF. Se dejó agitar durante 16 horas a TA. La mezcla de reacción se añadió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 2 M, solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y sol, se secó sobre sulfato de sodio y se separó el disolvente a vacío.

Rendimiento: 25,7 g de 2-[(4-etoxi-4-oxobutanoil)amino]-5-(trifluorometoxi)benzoato de etilo.

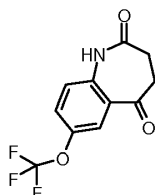
$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,27 (t, 3H); 1,44 (t, 3H); 2,71-2,81 (m, 4H); 4,17 (q, 2H); 4,42 (q, 2H); 7,39 (dd, 1H); 7,88 (d, 1H); 8,77 (d, 1H); 11,15 (bs, 1H).

Ejemplo 49B**Preparación de 5-hidroxi-2-oxo-7-(trifluorometoxi)-2,3-dihidro-1H-1-benzazepin-4-carboxilato de etilo**

A una solución de 40,5 g de *terc*-butilato de potasio en 477 ml de DMF se añadieron a TA 35,8 g de 2-[(4-etoxi-4-oxobutanoil)amino]-5-(trifluorometoxi)benzoato de etilo (ejemplo 49A). Pocos minutos más tarde se añadieron 176 ml de DMSO y se agitó durante 90 min a TA. La mezcla de reacción se añadió a 2 l de agua helada y se ajustó el pH con ácido clorhídrico (1 N) hasta menos de 4. A este respecto precipitó un sólido. La suspensión se agitó durante una hora y después se separó el sólido por filtración con succión. Éste se secó en un armario de secado a vacío a 50 °C.

Rendimiento: 31,6 g de 5-hidroxi-2-oxo-7-(trifluorometoxi)-2,3-dihidro-1H-1-benzazepin-4-carboxilato de etilo.

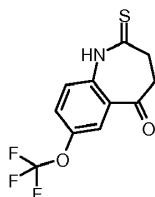
$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,40 (t, 3H); 3,14 (s, 2H); 4,36 (q, 2H); 7,13 (d, 1H); 7,35 (dd, 1H); 7,78 (d, 1H); 8,65 (bs, 1H); 12,74 (bs, 1H).

Ejemplo 49C**Preparación de 7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-1H-1-benzazepin-2,5-diona**

Una solución de 31,6 g de 5-hidroxi-2-oxo-7-(trifluorometoxi)-2,3-dihidro-1H-1-benzazepin-4-carboxilato de etilo (ejemplo 49B) en 125 ml de DMSO se agitó durante 9 horas a 150 °C. La mezcla de reacción se añadió tras enfriar a 1,2 l de agua helada y se agitó. Se extrajo con acetato de etilo, se lavó la fase orgánica con agua y sol, se secó sobre sulfato de sodio y se separó el disolvente a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente de hexano / acetato de etilo).

Rendimiento: 11,1 g de 7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-1H-1-benzazepin-2,5-diona.

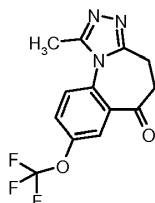
$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ = 2,66-2,75 (m, 2H); 2,90-2,99 (m, 2H); 7,28 (d, 1H); 7,61 (dd, 1H); 7,69 (d, 1H); 10,28 (bs, 1H).

Ejemplo 49D**Preparación de 2-tioxo-7-(trifluorometoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ona**

5 En analogía a la preparación de 2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ona (ejemplo 1D) se obtuvieron, partiendo de 11,1 g de 7-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-1H-1-benzazepin-2,5-diona (ejemplo 49C) y 11,5 g de reactivo de Lawesson, 8,5 g de 2-tioxo-7-(trifluorometoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ona.

Rendimiento: 8,5 g de 2-tioxo-7-(trifluorometoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ona.

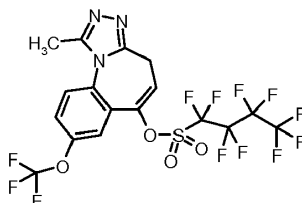
¹H-RMN (400MHz, CDCl₃): δ = 3,04-3,14 (m, 2H); 3,29-3,40 (m, 2H); 7,09 (d, 1H); 7,43 (dd, 1H); 7,87 (d, 1H); 9,55 (bs, 1H).

10 **Ejemplo 49E****Preparación de 1-metil-8-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-6H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-ona**

15 En analogía a la preparación de 1-metil-4,5-dihidro-6H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-ona (ejemplo 1E) se obtuvieron, partiendo de 8,5 g de 2-tioxo-7-(trifluorometoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-1-benzazepin-5-ona (ejemplo 49D) y 6,8 g de acetilhidrazina, 3,6 g de 1-metil-8-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-6H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-ona.

Rendimiento: 3,6 g de 1-metil-8-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-6H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-ona.

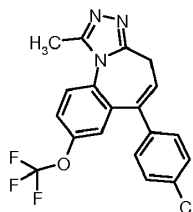
¹H-RMN (400MHz, CDCl₃): δ = 2,56 (s, 3H); 3,05-3,12 (m, 2H); 3,23-3,31 (m, 2H); 7,35 (d, 1H); 7,55 (dd, 1H); 7,68 (d, 1H).

Ejemplo 49F20 **Preparación de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato de 1-metil-8-(trifluorometoxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-ilo**

25 En analogía a la preparación de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato de 1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-ilo (ejemplo 1F) se obtuvieron, partiendo de 3,6 g de 1-metil-8-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-6H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-ona (ejemplo 49E) y 5,21 g de fluoruro de ácido nonafluorobutanofosfónico, 4,5 mg de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato de 1-metil-8-(trifluorometoxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-ilo.

Rendimiento: 4,5 g de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato de 1-metil-8-(trifluorometoxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-ilo.

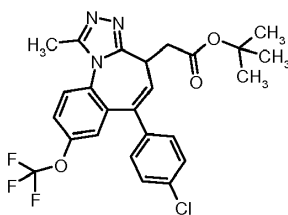
30 ¹H-RMN (400MHz, CDCl₃): δ = 2,56 (s, 3H); 3,05-3,19 (m, 1H); 3,88-4,03 (m, 1H); 6,46 (dd, 1H); 7,50 (bs, 2H); 7,64 (bs, 1H).

Ejemplo 49G**Preparación de 6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(trifluorometoxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina**

5 En analogía a la preparación de 6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(trifluorometoxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina (ejemplo 1C, acceso alternativo) se obtuvo, partiendo de 4,5 g de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato de 1-metil-8-(trifluorometoxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-6-ilo (ejemplo 49F) y 1,18 g de ácido 4-clorofenilborónico, el compuesto del título.

Rendimiento: 1,5 g de 6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(trifluorometoxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina.

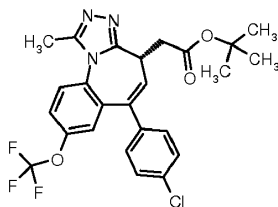
10 $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 2,62 (s, 3H); 3,05 (dd, 1H); 3,93 (dd, 1H); 6,42 (dd, 1H); 7,09-7,17 (m, 3H); 7,33 (d, 2H); 7,38 (dd, 1H); 7,46 (d, 1H).

Ejemplo 49H**Preparación de [6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(trifluorometoxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetato de *tert*-butilo**

15 En analogía a la preparación del ejemplo 39 se obtuvieron, partiendo de 1 g de 6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(trifluorometoxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina (ejemplo 49G) y 483 mg de bromoacetato de *tert*-butilo, 690 mg de [6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(trifluorometoxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetato de *tert*-butilo.

Rendimiento: 690 mg de [6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(trifluorometoxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetato de *tert*-butilo.

20 $^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,50 (s, 9H); 2,60 (s, 3H); 3,10 (dd, 1H); 3,41 (dd, 1H); 3,57-3,66 (m, 1H); 6,11 (d, 1H); 7,08-7,15 (m, 3H); 7,32 (d, 2H); 7,37 (dd, 1H); 7,46 (d, 1H).

Ejemplo 50**Preparación de (-)-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(trifluorometoxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetato de *tert*-butilo**

25 Se separaron 680 mg de [6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(trifluorometoxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetato de *tert*-butilo (ejemplo 49H) mediante HPLC quiral (Chiralpak IC 5 μm 250x20 mm, acetonitrilo / etanol 90:10, 20 ml/min, TA) en los enantiómeros.

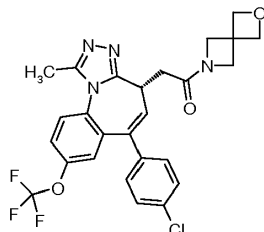
30 Rendimiento: 280 mg de (-)-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(trifluorometoxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetato de *tert*-butilo.

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,50 (s, 9H); 2,60 (s, 3H); 3,10 (dd, 1H); 3,41 (dd, 1H); 3,57-3,66 (m, 1H); 6,11 (d, 1H); 7,08-7,15 (m, 3H); 7,32 (d, 2H); 7,37 (dd, 1H); 7,46 (d, 1H).

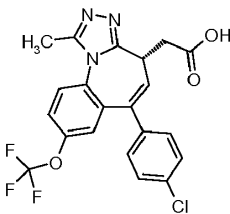
Rotación óptica: $[\alpha]_D^{20} = -87,7^\circ$ (c=10,7, Metanol).

Ejemplo 51

Preparación de 2-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(trifluorometoxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-4-il]-1-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)etanona

**5 Ejemplo 51A**

Preparación de ácido [(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(trifluorometoxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acético



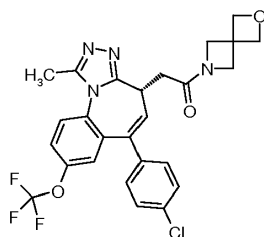
Una solución de 240 mg de [(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(trifluorometoxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetato de *tert*-butilo (ejemplo 50) en 2,25 ml de HCl en dioxano (4 M) se agitó durante 4 horas a TA. El disolvente se separó a continuación a vacío.

Rendimiento: 240 mg de ácido [(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(trifluorometoxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acético.

Analítica: UPLC-EM: Waters Acquity UPLC-EM SQD; columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1 mm; eluyente A: agua + 0,1 % en vol. de ácido fórmico (99 %), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-1,6 min 1-99 % de B, 1,6-2,0 min 99 % de B; flujo 0,8 ml/min; T: 60 °C; inyección: 2 µl; barrido DAD: 210-400 nm
Rt = 1,23 min.

Ejemplo 51B

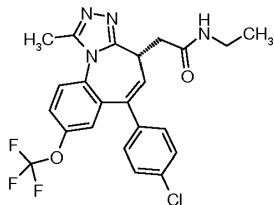
Preparación de 2-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(trifluorometoxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzazepin-4-il]-1-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)etanona



En analogía a la preparación del ejemplo 3B se obtuvo, partiendo de 50 mg de ácido [(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(trifluorometoxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acético (ejemplo 51A) y 32 mg de 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano oxalato (2:1), el compuesto del título.

Rendimiento: 35 mg de 2-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(trifluorometoxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzazepin-4-il]-1-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)etanona.

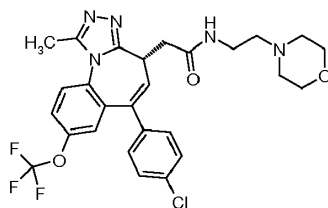
¹H-RMN (400MHz, CDCl₃): δ = 2,60 (s, 3H); 2,80 (dd, 1H); 3,26 (dd, 1H); 3,71-3,80 (m, 1H); 4,19 (bs, 2H); 4,43 (d, 1H); 4,73-4,91 (m, 5H); 6,09 (d, 1H); 7,08-7,17 (m, 3H); 7,27-7,35 (m, 2H); 7,35-7,42 (m, 1H); 7,45 (d, 1H).

Ejemplo 52**Preparación de 2-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(trifluorometoxi)-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-4-il]-*N*-etilacetamida**

5 En analogía a la preparación del ejemplo 3B se obtuvo, partiendo de 50 mg de ácido [(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(trifluorometoxi)-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-4-il]acético (ejemplo 51A) y 6 mg de etilamina, el compuesto del título.

Rendimiento: 40 mg de 2-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(trifluorometoxi)-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-4-il]-*N*-etilacetamida.

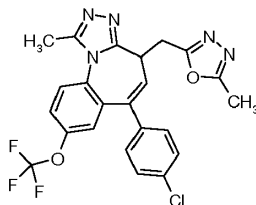
10 ¹H-RMN (400MHz, CDCl₃): δ = 1,18 (t, 3H); 2,61 (s, 3H); 3,06 (dd, 1H); 3,22-3,44 (m, 3H); 3,73 (q, 1H); 6,13 (d, 1H); 7,08-7,18 (m, 4H); 7,26-7,35 (m, 2H); 7,38 (bd, 1H); 7,47 (d, 1H).

Ejemplo 53**Preparación de 2-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(trifluorometoxi)-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-4-il]-*N*-[2-(morfolin-4-il)etil]acetamida**

15 En analogía a la preparación del ejemplo 3B se obtuvo, partiendo de 50 mg de ácido [(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(trifluorometoxi)-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-4-il]acético (ejemplo 51A) y 16 mg de 4-(2-aminoetil)-morfolin, el compuesto del título.

20 Rendimiento: 50 mg de 2-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(trifluorometoxi)-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepin-4-il]-*N*-[2-(morfolin-4-il)etil]acetamida.

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃): δ = 2,42-2,56 (m, 6H); 2,61 (s, 3H); 3,04 (dd, 1H); 3,30-3,45 (m, 3H); 3,67-3,79 (m, 5H); 6,14 (d, 1H); 6,90 (bs, 1H); 7,10-7,19 (m, 3H); 7,32 (d, 2H); 7,38 (bd, 1H); 7,47 (d, 1H).

Ejemplo 54**Preparación de 6-(4-clorofenil)-1-metil-4-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-8-(trifluorometoxi)-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepina**

30 En analogía a la preparación del ejemplo 39 se obtuvieron, partiendo de 100 mg de 6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(trifluorometoxi)-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepina (ejemplo 49G) y 33,8 mg de 3-(clorometil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (CAS 3914-42-9), 30 mg de 6-(4-clorofenil)-1-metil-4-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-8-(trifluorometoxi)-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepina.

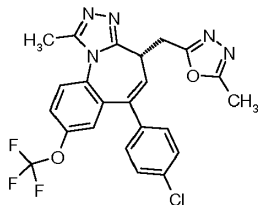
Rendimiento: 30 mg de 6-(4-clorofenil)-1-metil-4-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-8-(trifluorometoxi)-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1]benzazepina.

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃): δ = 2,56 (s, 3H); 2,62 (s, 3H); 3,71 (dd, 1H); 3,79-3,87 (m, 1H); 3,91 (dd, 1H); 6,21 (d, 1H); 7,08-7,15 (m, 3H); 7,32 (d, 2H); 7,40 (dd, 1H); 7,49 (d, 1H).

35

Ejemplo 55

Preparación de (4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-8-(trifluorometoxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina



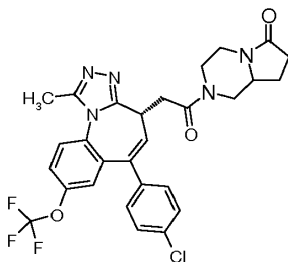
5 Se separaron 30 mg de 6-(4-clorofenil)-1-metil-4-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-8-(trifluorometoxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina (ejemplo 54) mediante HPLC quiral (Chiralpak IB 5 μ m 250x20 mm, hexano / etanol / dietilamina 70:30:0,1, 20 ml/min, TA) en los enantiómeros.

Rendimiento: 8 mg de (4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-8-(trifluorometoxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina.

10 1 H-RMN (400MHz, CDCl₃): δ = 2,56 (s, 3H); 2,62 (s, 3H); 3,71 (dd, 1H); 3,79-3,87 (m, 1H); 3,91 (dd, 1H); 6,21 (d, 1H); 7,08-7,15 (m, 3H); 7,32 (d, 2H); 7,40 (dd, 1H); 7,49 (d, 1H).

Ejemplo 56

Preparación de 2-[[[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(trifluorometoxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetil]hexahidropirrolol[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona



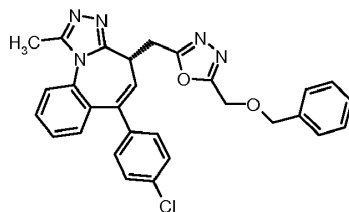
15 En analogía a la preparación del ejemplo 3B se obtuvo, partiendo de 50 mg de ácido [(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(trifluorometoxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acético (ejemplo 51A) y 17 mg de (rac)-hexahidropirrolol[1,2-a]pirazin-6-ona (CAS 117810-52-3), el compuesto del título.

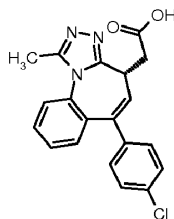
20 Rendimiento: 50 mg de 2-[[[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(trifluorometoxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetil]hexahidropirrolol[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona.

1 H-RMN (400MHz, CDCl₃, señales seleccionadas): δ = 1,57-1,80 (m); 2,15-2,54 (m, 4H); 2,61 (s, 3H); 3,02-3,30 (m, 2H); 3,48-3,73 (m, 2H); 4,76 (dd, 1H); 6,02-6,18 (m, 1H); 7,07-7,20 (m, 3H); 7,32 (d, 2H); 7,38 (bd, 1H); 7,47 (d, 1H).

Ejemplo 57

25 **Preparación de (4*R*)-4-[(5-[(benciloxi)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina**

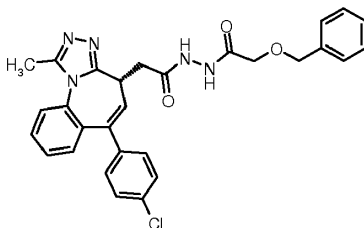


Ejemplo 57A**Preparación de ácido (4*R*)-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acético**

5 Una solución de 500 mg de (-)-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetato de *tert*-butilo (ejemplo 9) en 6 ml de ácido clorhídrico en solución de dioxano (4 M) se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La solución se concentró completamente a vacío.

Rendimiento: 420 mg de ácido (4*R*)-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acético.

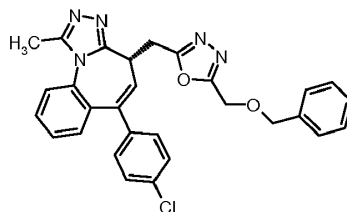
¹H-RMN (400 MHz, RT, DMSO-*d*₆): δ = 2,67 (s, 3H); 3,14 (dd, 1H); 3,23 (dd, 1H); 3,52 (dd, 1H); 6,26 (d, 1H); 7,22-7,31 (n, 3H); 7,44 (d, 2H); 7,56 (dt, 1H); 7,67 (dt, 1H); 7,87 (dd, 1H).

10 Ejemplo 57B**Preparación de 2-(benciloxi)-*N'*-{[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetil}acetohidrazida**

15 En analogía a la preparación del ejemplo 3 B se obtuvo, partiendo de 420 mg de ácido (4*R*)-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acético (ejemplo 57A) y 228 mg de 2-(benciloxi)-acetohidrazida (CAS 39256-35-4), el compuesto del título.

Rendimiento: 520 mg de 2-(benciloxi)-*N'*-{[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetil}acetohidrazida.

20 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 2,56 (s, 3H); 3,14 (dd, 1H); 3,43 (dd, 1H); 3,66-3,77 (m, 1H); 4,08 (s, 2H); 4,56 (s, 2H); 6,08 (d, 1H); 7,13 (d, 2H); 7,22-7,37 (m, 8H); 7,39 (d, 2H); 7,50 (dt, 1H); 8,67 (s, 1H); 9,78 (bs, 1H).

Ejemplo 57C**Preparación de (4*R*)-4-({5-[(benciloxi)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina**

25 En analogía a la preparación del ejemplo 43 B se obtuvo, partiendo de 380 mg de 2-(benciloxi)-*N'*-{[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetil}acetohidrazida y 1,05 g de cloruro de fosforilo, el compuesto del título.

Rendimiento: 140 mg de (4*R*)-4-({5-[(benciloxi)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}metil)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina.

30 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 2,62 (s, 3H); 3,70-3,85 (m, 2H); 3,86-4,01 (m, 1H); 4,66 (s, 2H); 4,73 (s, 2H); 6,14 (d, 1H); 7,10 (d, 2H); 7,23-7,46 (m, 10H); 7,54 (dt, 1H).

Actividad biológica de los compuestos de acuerdo con la invención**1. Intensidad de unión a BRD4**

Para la evaluación de la intensidad de unión a BRD4 de los compuestos de acuerdo con la invención se cuantificó su capacidad de inhibir dependiendo de la dosis la interacción entre BRD4 y histona H4 acetilada.

5 Para este fin se usó un ensayo de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia con resolución temporal (TR-FRET), que detectó la unión entre BRD4(1) con etiqueta de His₆ N-terminal (aminoácidos 44-168) y un péptido de histona H4 acetilada sintética (Ac-H4) con secuencia GRGK(Ac)GGK(Ac)GLGK(Ac)GGAK(Ac)RHGSGSK-biotina. La proteína BRD4 recombinante producida en nuestra empresa según Filippakopoulos *et al.*, Cell, 2012, 149:214-231 se expresó en *E. coli* y se purificó por medio de cromatografía de afinidad (Ni-NTA) y de exclusión por tamaño (Sephadex G-75). El péptido Ac-H4 puede adquirirse de por ejemplo Biosyntan (Berlín, Alemania).

10 En el ensayo se midieron normalmente 11 concentraciones distintas de cualquier sustancia (0,1 nM, 0,33 nM, 1,1 nM, 3,8 nM, 13 nM, 44 nM, 0,15 μM, 0,51 μM, 1,7 μM, 5,9 μM and 20 μM) como duplicados en la misma placa de microtitulación. Para ello se prepararon soluciones concentradas 100 veces en DMSO mediante diluciones en serie (1:3,4) de una solución madre 2 mM en una placa de microtitulación de 384 pocillos transparentes (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania). A partir de esto se transfirieron 50 nl a una placa de ensayo negra (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania). El ensayo se inició mediante la alimentación de 2 μl de una solución de BRD4 concentrada 2,5 veces (habitualmente concentración fina de 10 a 50 nM en los 5 μl del volumen de reacción) en tampón de ensayo acuoso [HEPES 50 mM pH 7,5, cloruro de sodio 50 mM (NaCl), CHAPS 0,25 mM y 0,05 % de albúmina de suero bovino (BSA)] a las sustancias en la placa de ensayo. A esto le siguió una etapa de incubación de 10 minutos a 22 °C para el equilibrado previo de supuestos complejos entre BRD4 y las sustancias. A continuación se añadieron 3 μl de una solución concentrada 1,67 veces (en el tampón de ensayo) que está constituida por péptido Ac-H4 (83,5 nM) y reactivos de detección de TR-FRET [Anti-6His-XL665 16,7 nM y criptato de estreptavidina 3,34 nM (ambos de Cisbio Bioassays, Codolet, Francia), así como fluoruro de potasio (KF) 668 mM].

25 La mezcla se incubó entonces en la oscuridad durante una hora a 22 °C y a continuación durante la noche a 4 °C. La formación de complejos BRD4 / Ac-H4 se determinó mediante la medición de la transferencia de energía por resonancia desde el criptato de estreptavidina-Eu al anticuerpo anti-6His-XL665 que se encuentra en la reacción. Para ello se midieron la emisión de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras la excitación a 330-350 nm en un aparato medidor de TR-FRET, por ejemplo un Rubystar o Pherastar (ambos de BMG Lab Technologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La proporción de la emisión a 665 nm y a 622 nm (*ratio*) se tomo como indicador de la cantidad de los complejos BRD4/Ac-H4 formados.

30 Los datos obtenidos (*ratio*) se normalizaron, correspondiendo el 0 % de inhibición al valor promedio de los valores de medición de un conjunto de controles (habitualmente 32 puntos de datos), en los que estaban contenidos todos los reactivos. A este respecto, en lugar de sustancias de ensayo se usaron 50 nl de DMSO (100 %). La inhibición del 100 % correspondía al valor promedio de los valores de medición de un conjunto de controles (habitualmente 32 puntos de datos), en los que estaban contenidos todos los reactivos excepto BRD4. La determinación del valor CI₅₀ se realizó mediante análisis de regresión a base de una ecuación de 4 parámetros (mínimo, máximo, CI₅₀, Hill; $Y = \text{Máx} + (\text{Mín} - \text{Máx}) / (1 + (X/\text{IC}_{50})^{\text{Hill}})$) con ayuda de un software de análisis adecuado.

Los resultados están expuestos en la tabla 1

40

Tabla 1

Ejemplo de compuesto n.º	CI ₅₀ de HTRF (nmol/l)
1	180
2	30
3	220
4	130
5	1400
6	600
7	230
8	350
9	200

(continuación)

Ejemplo de compuesto n.º	Cl₅₀ de HTRF (nmol/l)
10	730
11	300
12	130
13	30
14	310
15	40
16	220
17	90
18	200
19	50
20	240
21	80
22	340
23	450
24	220
25	1400
26	40
27	110
28	1400
29	1800
30	80
31	180
32	390
33	450
34	90
35	30
36	90
37	50
38	20
39	40
40	40
41	100
42	50
43	130

(continuación)

Ejemplo de compuesto n.º	CI ₅₀ de HTRF (nmol/l)
44	90
45	50
46	80
47	50
48	340
50	790
51	220
52	190
53	80
54	130
55	90
56	180
57	270

2. Proliferación celular

5 Se determinó la capacidad de los compuestos de acuerdo con la invención de inhibir la proliferación de distintas líneas de células.

10 La viabilidad celular se determinó por medio del reactivo alamarBlue® (Invitrogen). Las células se sembraron en distintas densidades (MOLM-13, LAPC-4, MOLP-8 y MDA-MB-231: 4000 células/pocillo; B16F10: 400 células/pocillo) en 100 µl de medio de crecimiento en placas de microtitulación de 96 pocillos. Tras una incubación durante la noche a 37 °C, se determinaron los valores de fluorescencia (valores CI). Entonces se trataron las placas con distintas diluciones de sustancias y se incubaron durante 96 horas (células MOLM-13, MDA-MB-231 y B16F10), 120 horas (células MOLP-8) o 168 horas (células LAPC-4) a 37 °C. A continuación se determinaron los valores de fluorescencia (valores CO). Para el análisis de datos se restaron los valores CI de los valores CO y los resultados se compararon entre células, que se trataron con distintas diluciones de la sustancia o sólo con solución de tampón. Los valores CI₅₀ (concentración de sustancia que es necesaria para una inhibición del 50 % de la proliferación celular) se calcularon a partir de esto.

15 Los compuestos de acuerdo con la invención se sometieron a estudio en las líneas celulares de la tabla 2, que representan a modo de ejemplo las indicaciones señaladas:

Tabla 2

Línea celular	Fuente	Indicación
MOLM-13	ATCC	Leucemia mieloide aguda
LAPC-4	ATCC	Carcinoma de próstata (positivo para receptores andrógenos)
MOLP-8	ATCC	Mieloma múltiple
MDA-MB-231	ATCC	Carcinoma de mama
B16F10	ATCC	Melanoma

20 Los resultados de los ensayos para determinar la inhibición de la proliferación celular están expuestos en las siguientes tablas 3a y 3b. Las indicaciones que corresponden con las distintas líneas celulares pueden deducirse de la tabla 2.

Tabla 3a

Ejemplo de compuesto n.º	Cl₅₀ de MOLM-13 (nmol/l)	Cl₅₀ de LAPC-4 (nmol/l)	Cl₅₀ de B16F10 (nmol/l)	Cl₅₀ de MOLP-8 (nmol/l)
1	330	260	300	
2	120	80	100	
3	630	470	740	
4	360	660	550	740
5	1120	620	870	
6	670	1060	1020	
7	720	750	780	
8	3910	820	1000	4800
9	430	310	430	350
10	2630	1610	3030	1290
11	4190	7890	9470	
12	270	80	230	
13	310	60	150	
14	460	210	410	
15	230	60	130	
16	530	260	460	
17	340	140	280	
18	330	200	360	
19	150	170	160	190
20	540	140	350	
21	170	80	190	
22	1730	210	840	
23	360	170	440	
24	2940	550	1050	
25	1130	170	490	590
26	830	310	610	380
27	250	180	340	
28	>10000	1200	7050	6300
29	2960	670	2120	1670
30	850	190	490	
31	190	80	220	
32	1810	250	800	

(continuación)

Ejemplo de compuesto n.º	CI ₅₀ de MOLM-13 (nmol/l)	CI ₅₀ de LAPC-4 (nmol/l)	CI ₅₀ de B16F10 (nmol/l)	CI ₅₀ de MOLP-8 (nmol/l)
33	330	150	400	
34	360			
35	160	80	150	130
36	400	160	240	
37	330	310	220	
38	120	40	60	45
39	320			
40	170			80
41	720			410
42	170		140	110
43	370			210
44	420			220
45	100		60	
46	270			140
47	150			90
48	1380			1620
49	1690		2200	1890
50	880		1170	1050
51	390		580	360
52	310		420	260
53	150		220	110
54	300		500	360
55	180		270	170
56	150		220	120
57	410		570	420

Tabla 3b

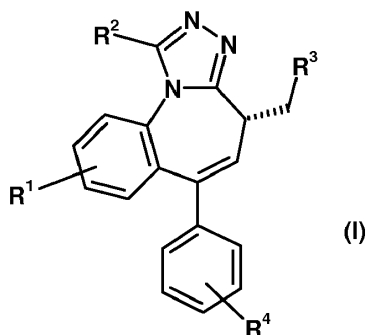
Ejemplo de compuesto n.º	CI ₅₀ de MDA-MB-231 (nmol/l)
4	2370
12	480
13	320
14	1010
15	350

(continuación)

Ejemplo de compuesto n.º	CI₅₀ de MDA-MB-231 (nmol/l)
16	1040
17	570
18	800
19	380
20	980
21	480
22	2900
23	1350
24	2530
25	1330
26	1360
27	710
28	>10000
29	4730
30	1130
31	560
32	2040
33	1290
35	210
36	410
37	380
38	110

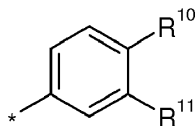
REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general (I)



en la que

- 5 R^1 representa hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , halo-alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , halo-alcoxi C_1-C_6 , halógeno o ciano,
- o
- representa cicloalquilo C_3-C_8 , cicloalcoxi C_3-C_8 , heterocicloalquilo C_3-C_8 , arilo o heteroarilo con 5 o 6 átomos de anillo, que eventualmente pueden estar mono- o polisustituidos, de manera igual o distinta con alquilo C_1-C_6 , halo-alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , halo-alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, heteroarilo o arilo, o representa
- 10 $-C(=O)-OR^8$, $-C(=O)-NR^{12}R^{13}$, $-C(=O)-R^{14}$, $-S(=O)_2$ -alquilo C_1-C_6 , $-S(=O)_2-OR^8$ o $-S(=O)_2-NR^{12}R^{13}$, R^2 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o representa $-NR^6R^7$, R^3 representa ciano, $-C(=O)-OR^8$, $-C(=O)-R^9$ o $-C(=O)-NR^6R^7$,
- o
- 15 representa un sistema de anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre sí del grupo de O, N o S, que puede ser opcionalmente aromático o también no aromático y eventualmente puede estar mono- o polisustituido, de manera igual o distinta con R^5 ,
- R^4 representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo o ciano,
- R^5 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo C_3-C_8 , halo-alquilo C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , alcoxi(C_1-C_3)-alquilo C_1-C_3 , ariloxi-alquilo C_1-C_3 , aril-alcoxi(C_1-C_3)-alquilo C_1-C_3 , halo-alcoxi C_1-C_6 , halógeno, ciano u oxo,
- 20 R^6 y R^7 independientemente entre sí representan hidrógeno o representan $-NH-C(=O)-R^{15}$,
- o
- representan alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , heterocicloalquilo C_3-C_8 , arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_8 , bicicloalquilo C_6-C_{12} , espirocicloalquilo C_5-C_{11} , heterobicicloalquilo C_6-C_{12} o heteroespirocicloalquilo C_5-C_{11} , que eventualmente pueden estar mono- o polisustituidos, de manera igual o distinta con alquilo C_1-C_6 , halo-alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , halo-alcoxi C_1-C_6 , fenoxi, hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo C_3-C_8 , heteroarilo o arilo, o representan el grupo



- 30 en el que
- R^{10} y R^{11} juntos representan alquileno C_3-C_6 o heteroalquileno C_3-C_6 , que eventualmente pueden estar mono- o polisustituidos, de manera igual o distinta con halógeno, oxo, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C_1-C_3 , halo-alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , halo-alcoxi C_1-C_6 , alcoxi(C_1-C_6)-alquilo C_1-C_6 , alquil(C_1-C_6)-carbonilo y en el que "*" indica el punto de enlace al resto de la molécula,
- 35 R^8 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo C_3-C_8 , arilo o heteroarilo, que eventualmente pueden estar mono- o polisustituidos, de manera igual o distinta con alquilo C_1-C_6 , halo-alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , halo-alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, nitro, heteroarilo o arilo,
- R^9 representa heterocicloalquilo C_3-C_8 , espirocicloalquilo C_5-C_{11} , heterobicicloalquilo C_6-C_{12} o representa un heterociclo puenteado, que está constituido por de 7 a 15 átomos de anillo, que eventualmente pueden estar
- 40 mono- o polisustituidos, de manera igual o distinta con alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo C_3-C_8 , halo-alquilo C_1-C_6 , arilo, ariloxi, aril-alquilo C_1-C_2 , $-C(=O)-O$ -alquilo C_1-C_6 , heteroarilo, hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , halo-alcoxi C_1-C_6 , halógeno, ciano u oxo,
- R^{12} y R^{13} independientemente entre sí representan hidrógeno, alquilo C_1-C_6 ,
- R^{14} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , amino, alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo C_3-C_8 , arilo o heteroarilo, que eventualmente pueden estar mono- o polisustituidos, de manera igual o distinta con alquilo C_1-C_6 , halo-alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , halo-alcoxi C_1-C_6 , hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, nitro, heteroarilo o arilo, y
- 45

R¹⁵ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, arilo o aril-alquilo C₁-C₂, en el que el arilo y el arilo contenido en aril-alquilo C₁-C₂ por su parte eventualmente pueden estar mono- o polisustituídos, de manera igual o distinta con halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ o trifluorometilo,

así como sus diastereómeros, racematos, tautómeros, polimorfos, solvatos y sales fisiológicamente compatibles.

5 2. Compuestos de fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

R¹ representa hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, fluoro-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, fluoro-alcoxi C₁-C₆, halógeno o ciano,

o

10 representa cicloalquilo C₃-C₈, cicloalcoxi C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈, arilo o heteroarilo con 5 o 6 átomos de anillo, que eventualmente pueden estar mono- o polisustituídos, de manera igual o distinta con alquilo C₁-C₆, fluoro-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, fluoro-alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, heteroarilo o arilo,

R² representa metilo o metilamino,

R³ representa ciano, -C(=O)-OR⁸, -C(=O)-R⁹ o -C(=O)-NR⁶R⁷,

o

15 representa un sistema de anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre sí del grupo de O, N o S, que puede ser opcionalmente aromático o también no aromático y eventualmente puede estar mono- o polisustituído, de manera igual o distinta con R⁵,

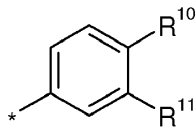
R⁴ representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo o ciano,

20 R⁵ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈, fluoro-alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, alcoxi(C₁-C₃)-alquilo C₁-C₃, ariloxi-alquilo C₁-C₃, aril-alcoxi(C₁-C₃)-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₆, halógeno, ciano u oxo,

R⁶ y R⁷ independientemente entre sí representan hidrógeno o representan -NH-C(=O)-R¹⁵,

o

25 representan alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₈, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₈, bicicloalquilo C₆-C₁₂, espirocicloalquilo C₅-C₁₁, heterobicicloalquilo C₆-C₁₂ o heteroespirocicloalquilo C₅-C₁₁, que eventualmente pueden estar mono- o polisustituídos, de manera igual o distinta con alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, fenoxi, hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈, heteroarilo o arilo, o representan el grupo



30 en el que

R¹⁰ y R¹¹ juntos representan alquileno C₃-C₆ o heteroalquileno C₃-C₆, que eventualmente pueden estar mono- o polisustituídos, de manera igual o distinta con halógeno, oxo, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, alcoxi(C₁-C₃)-alquilo C₁-C₃, alquil(C₁-C₃)-carbonilo, y en el que "*" indica el punto de enlace al resto de la molécula,

35 R⁸ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo o heteroarilo, que eventualmente pueden estar mono- o polisustituídos, de manera igual o distinta con alquilo C₁-C₆, fluoro-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, fluoro-alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, nitro, heteroarilo o arilo,

40 R⁹ representa heterocicloalquilo C₃-C₈, espiroheterocicloalquilo C₅-C₁₁, heterobicicloalquilo C₆-C₁₂ o representa un heterociclo puenteado, que está constituido por de 7 a 15 átomos de anillo, que eventualmente pueden estar mono- o polisustituídos, de manera igual o distinta con alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈, fluoro-alquilo C₁-C₆, arilo, ariloxi, aril-alquilo C₁-C₂, -C(=O)-O-alquilo C₁-C₆, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, fluoro-alcoxi C₁-C₆, halógeno, ciano u oxo, y

45 R¹⁵ representa alquilo C₁-C₆, fluoro-alquilo C₁-C₃, fenilo o fenil-alquilo C₁-C₂, en el que el fenilo y el fenilo contenido en fenil-alquilo C₁-C₂ por su parte eventualmente pueden estar mono- o polisustituídos, de manera igual o distinta con halógeno, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ o trifluorometilo,

así como sus diastereómeros, racematos, tautómeros, polimorfos, solvatos y sales fisiológicamente compatibles.

3. Compuestos de fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, en la que

R¹ representa hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ o fluoro-alcoxi C₁-C₃,

o

50 representa heteroarilo con 5 o 6 átomos de anillo, que eventualmente puede estar mono- o polisustituído, de manera igual o distinta con alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, halógeno o ciano, R² representa metilo,

R³ representa -C(=O)-OR⁸, -C(=O)-R⁹ o -C(=O)-NR⁶R⁷,

o

55 representa un sistema de anillo aromático de 5 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados

independientemente entre sí del grupo de O, N o S, que eventualmente puede estar mono- o polisustituido, de manera igual o distinta con R⁵,

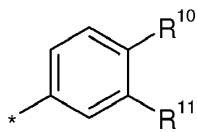
R⁴ representa cloro,

5 R⁵ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₆, fluoro-alquilo C₁-C₃, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₃, alcoxi(C₁-C₃)-alquilo C₁-C₃, ariloxi-alquilo C₁-C₃, aril-alcoxi(C₁-C₃)-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, halógeno o ciano,

R⁶ y R⁷ independientemente entre sí representan hidrógeno o representan -NH-C(=O)-R¹⁵,

o

10 representan alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₈, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₈, bicicloalquilo C₆-C₁₂, espirocicloalquilo C₅-C₁₁, heterobicicloalquilo C₆-C₁₂ o heteroespirocicloalquilo C₅-C₁₁, que eventualmente pueden estar mono- o polisustituidos, de manera igual o distinta con alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, fenoxi, hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈, heteroarilo o arilo, o representan el grupo

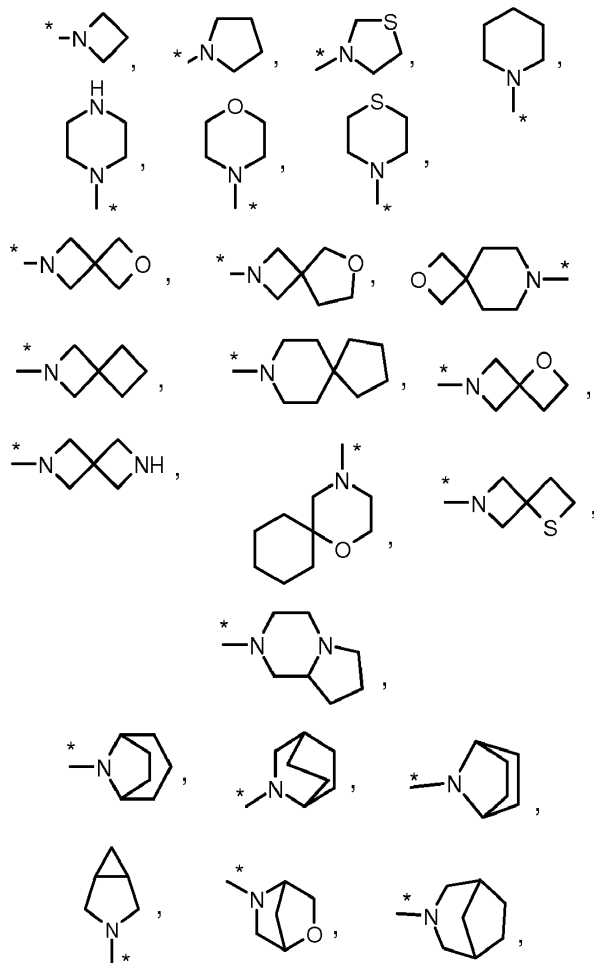


15 en el que

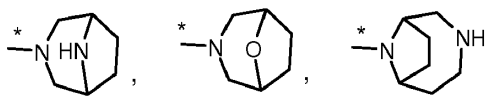
R¹⁰ y R¹¹ juntos representan alquileno C₃-C₆ o heteroalquileno C₃-C₆, que eventualmente pueden estar mono- o polisustituidos, de manera igual o distinta con halógeno, oxo, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, alcoxi(C₁-C₃)-alquilo C₁-C₃, alquil(C₁-C₃)-carbonilo, y en el que "*" indica el punto de enlace al resto de la molécula,

20 R⁸ representa alquilo C₁-C₆,

R⁹ representa uno de los siguientes grupos



25



que eventualmente pueden estar mono- o polisustituidos, de manera igual o distinta con alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈, fluoro-alquilo C₁-C₆, arilo, ariloxi, aril-alquilo C₁-C₂, -C(=O)-O-alquilo C₁-C₆, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, fluoro-alcoxi C₁-C₆, halógeno, ciano u oxo, y en los que "*" indica el punto de enlace al resto de la molécula, y

5 R¹⁵ representa alquilo C₁-C₃, trifluorometilo, fenilo o bencilo, en el que el fenilo y el fenilo contenido en bencilo por su parte eventualmente pueden estar mono- o polisustituidos, de manera igual o distinta con flúor, cloro, bromo, metilo o metoxi,

así como sus diastereómeros, racematos, tautómeros, polimorfos, solvatos y sales fisiológicamente compatibles.

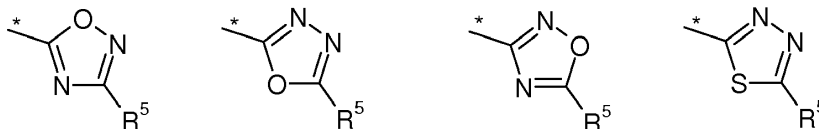
10 4. Compuestos de fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, en la que

R¹ representa hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ o fluoro-alcoxi C₁-C₃ o representa heteroarilo con 5 átomos de anillo, que eventualmente puede estar mono- o polisustituido, de manera igual o distinta con alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₃,

R² representa metilo,

15 R³ representa -C(=O)-OR⁸, -C(=O)-R⁹ o -C(=O)-NR⁶R⁷ o

representa uno de los siguientes sistemas de anillo



en los que "*" indica el punto de enlace al resto de la molécula,

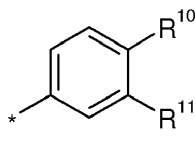
R⁴ representa cloro,

20 R⁵ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₆, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, alcoxi(C₁-C₃)-alquilo C₁-C₃, fenoxi-alquilo C₁-C₃ o benciloxi-alquilo C₁-C₃,

R⁶ y R⁷ independientemente entre sí representan hidrógeno o representan -NH-C(=O)-R¹⁵,

o

25 representan alquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₈, fenilo, heteroarilo con 5 o 6 átomos de anillo o cicloalquilo C₃-C₈, que eventualmente pueden estar mono- o polisustituidos, de manera igual o distinta con alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, fenoxi, hidroxilo, oxo, halógeno, ciano, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈, heteroarilo de 5 o 6 miembros o fenilo, o representan el grupo

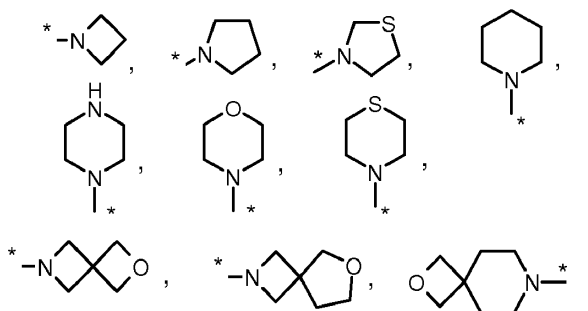


en el que

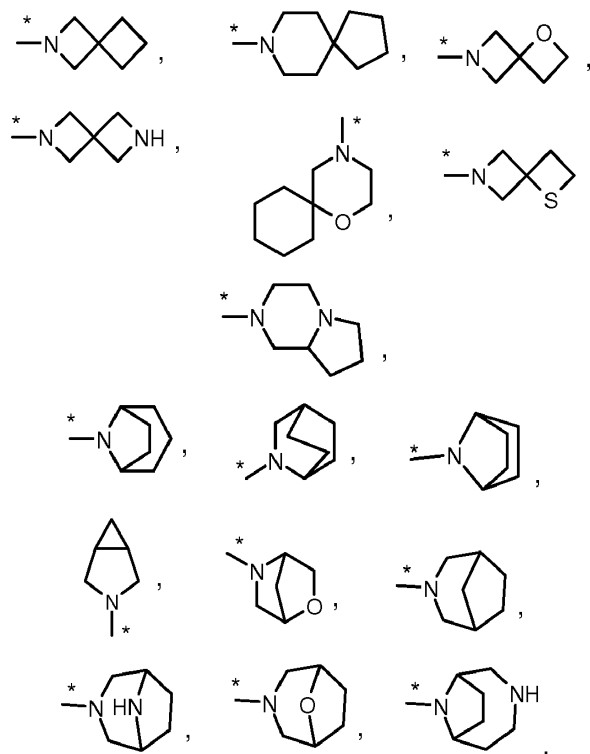
30 R¹⁰ y R¹¹ juntos representan alquileno C₃-C₄ o heteroalquileno C₃-C₄, que eventualmente pueden estar mono- o polisustituidos, de manera igual o distinta con halógeno, oxo, hidroxilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquil(C₁-C₃)-carbonilo, y en el que "*" indica el punto de enlace al resto de la molécula,

R⁸ representa alquilo C₁-C₄,

R⁹ representa uno de los siguientes grupos



35



5

que eventualmente pueden estar mono- o polisustituidos, de manera igual o distinta con alquilo C₁-C₄, fenilo, fenoxi, bencilo, -C(=O)-O-alquilo C₁-C₄, heteroarilo de 5 o 6 miembros, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, flúor, ciano u oxo, y en los que “*” indica el punto de enlace al resto de la molécula, y R¹⁵ representa alquilo C₁-C₃,

10

así como sus diastereómeros, racematos, tautómeros, polimorfos, solvatos y sales fisiológicamente compatibles.

5. Compuestos de fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, en la que

R¹ representa hidrógeno, alcoxi C₁-C₃ o fluoro-alcoxi C₁-C₃,
o

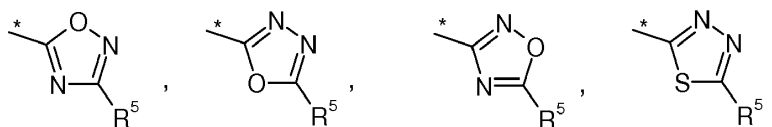
15

representa oxazolilo o isoxazolilo, que eventualmente pueden estar mono- o polisustituidos, de manera igual o distinta con alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₃,

R² representa metilo,

R³ representa -C(=O)-OR⁸, -C(=O)-R⁹ o -C(=O)-NR⁶R⁷ o

representa uno de los siguientes sistemas de anillo



20

en los que “*” indica el punto de enlace al resto de la molécula,

R⁴ representa cloro,

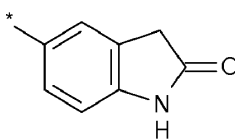
R⁵ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, piridinilo o benciloxi-alquilo C₁-C₃,

25

R⁶ y R⁷ independientemente entre sí representan hidrógeno o representan -NH-C(=O)-R¹⁵,

o

representan alquilo C₁-C₆, que eventualmente puede estar mono- o polisustituido, de manera igual o distinta con heterocicloalquilo C₃-C₈, o representan el grupo

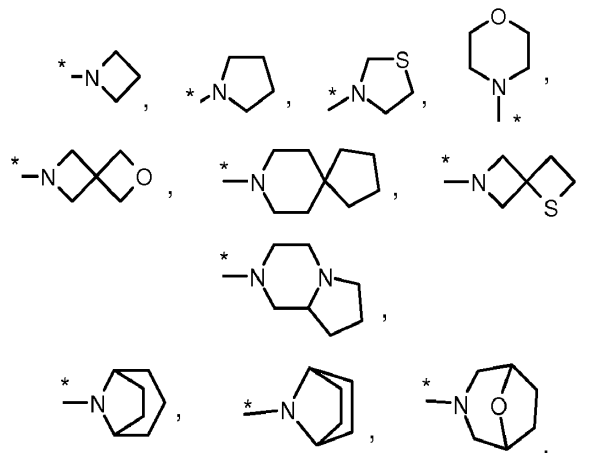


30

en el que “*” indica el punto de enlace al resto de la molécula,

R⁸ representa etilo o *tert*-butilo,

R⁹ representa uno de los siguientes grupos



5

que eventualmente pueden estar mono- o polisustituídos, de manera igual o distinta con alquilo C₁-C₄, fenoxi, bencilo, -C(=O)-O-alquilo C₁-C₄, flúor u oxo, y en los que "*" indica el punto de enlace al resto de la molécula, y R¹⁵ representa alquilo C₁-C₃,

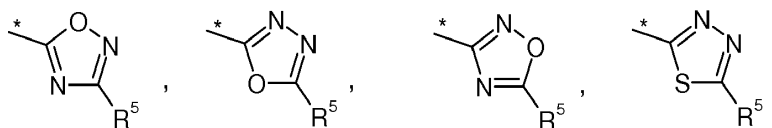
así como sus diastereómeros, racematos, tautómeros, polimorfos, solvatos y sales fisiológicamente compatibles.

10 6. Compuestos de fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, en la que

R¹ representa hidrógeno, metoxi, trifluorometoxi o representa 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo,

R² representa metilo,

R³ representa -C(=O)-OR⁸, -C(=O)-R⁹ o -C(=O)-NR⁶R⁷, o representa uno de los siguientes sistemas de anillo



15 en los que "*" indica el punto de enlace al resto de la molécula,

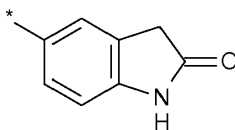
R⁴ representa cloro,

R⁵ representa metilo, *iso*-propilo, ciclopropilo, piridin-3-ilo o benciloximetilo,

R⁶ y R⁷ independientemente entre sí representan hidrógeno o representan -NH-C(=O)-R¹⁵,

o

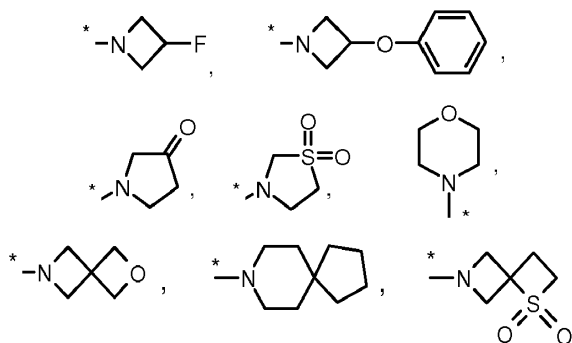
20 representan etilo que eventualmente puede estar monosustituído con morfolinilo, o representan el grupo



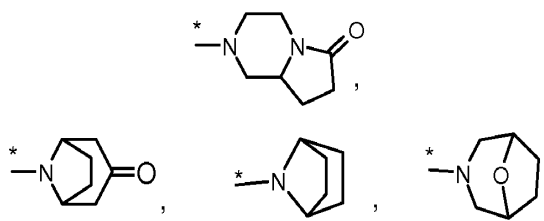
en el que "*" indica el punto de enlace al resto de la molécula,

R⁸ representa etilo o *terc*-butilo,

R⁹ representa uno de los siguientes grupos



25



en los que “*” indica el punto de enlace al resto de la molécula y R¹⁵ representa metilo,

5 así como sus diastereómeros, racematos, tautómeros, polimorfos, solvatos y sales fisiológicamente compatibles.

7. Compuestos de fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6:

- [6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetato de etilo;
 (-)-(4*R*)-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetato de etilo;
 2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)etanona;
 10 (-)-2-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)etanona;
 1-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-il)-2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]etanona;
 (-)-1-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-il)-2-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]etanona;
 15 [6-(3-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetato de etilo;
 [6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetato de *terc*-butilo;
 (-)-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetato de *terc*-butilo;
 2-[6-(3-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)etanona;
 (-)-2-[(4*R*)-6-(3-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)etanona;
 20 2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-N-etilacetamida;
 (-)-2-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-N-etilacetamida;
 2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(morfolin-4-il)etanona;
 (-)-2-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(morfolin-4-il)etanona;
 25 2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(3-fluoroazetidín-1-il)etanona;
 (-)-2-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(3-fluoroazetidín-1-il)etanona;
 2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(1,1-dióxido-1-tia-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)etanona;
 (-)-2-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(1,1-dióxido-1-tia-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)etanona;
 30 2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)acetamida;
 (-)-2-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)acetamida;
 3-[-(6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetil]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona;
 (-)-3-[-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetil]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona;
 35 2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(3-fenoxiazetidín-1-il)etanona;
 (-)-2-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(3-fenoxiazetidín-1-il)etanona;
 1-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetil]pirrolidín-3-ona;
 (-)-1-[-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetil]pirrolidín-3-ona;
 1-(8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]etanona;
 (-)-1-(8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-2-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]etanona;
 2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(1,1-dióxido-1,3-tiazolidín-3-il)etanona;
 (-)-2-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(1,1-dióxido-1,3-tiazolidín-3-il)etanona;
 45 2-[6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)etanona;
 (-)-2-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-1-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)etanona;
 6-(4-clorofenil)-1-metil-4-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina;
 (-)-6-[(4*R*)-4-clorofenil]-1-metil-4-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina;
 (-)-(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4-[(3-(propan-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina;
 (-)-6-(4*R*)-6-(4-clorofenil)-4-[(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina
 (-)-(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina;
 55 6-(4-clorofenil)-1-metil-4-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina;
 N'-acetil-2-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetohidrazida;
 6-(4-clorofenil)-1-metil-4-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina;

- (+)-(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina;
 6-(4-clorofenil)-4-[(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina;
 6-(4-clorofenil)-1-metil-4-[(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina;
 (-)-(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4-[(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-
 5 a][1]benzazepina;
 6-(4-clorofenil)-1-metil-4-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina;
 6-(4-clorofenil)-8-metoxi-1-metil-4-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepina;
 6-(4-clorofenil)-8-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-1-metil-4-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-
 a][1]benzazepina;
 10 [6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(trifluorometoxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetato de *terc*-butilo;
 (-)-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(trifluorometoxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]acetato de *terc*-
 butilo;
 2-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(trifluorometoxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzazepin-4-il]-1-(2-oxa-6-
 azaespiro[3.3]hept-6-il)etanona;
 15 2-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(trifluorometoxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-N-etilacetamida;
 2-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(trifluorometoxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-il]-N-[2-(morfolin-4-
 il)etil]acetamida;
 6-(4-clorofenil)-1-metil-4-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-8-(trifluorometoxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-
 a][1]benzazepina;
 20 (4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-4-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-8-(trifluorometoxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-
 a][1]benzazepina;
 2-[(4*R*)-6-(4-clorofenil)-1-metil-8-(trifluorometoxi)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1]benzazepin-4-
 il]acetil]hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-6(2H)-ona;
 (4*R*)-4-[(5-[(benciloxi)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-6-(4-clorofenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-
 25 a][1]benzazepina.

8. Uso de los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de un fármaco.

9. Uso de los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un fármaco para la profilaxis y/o la terapia de enfermedades tumorales.

30 10. Uso de los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un fármaco para la profilaxis y/o la terapia de infecciones virales, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades inflamatorias, enfermedades ateroscleróticas y en el control de la fertilidad masculina.

11. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7 en combinación con una o varias sustancias farmacológicamente activas adicionales.

35 12. Compuestos en combinación de acuerdo con la reivindicación 11, para la profilaxis y/o la terapia de enfermedades hiperproliferativas.

13. Compuestos en combinación de acuerdo con la reivindicación 11, para la profilaxis y/o la terapia de enfermedades tumorales.

40 14. Compuestos en combinación de acuerdo con la reivindicación 11 para la profilaxis y/o la terapia de infecciones virales, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades inflamatorias, enfermedades ateroscleróticas y en el control de la fertilidad masculina.