

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 672 737**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/551 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.08.2013 PCT/IB2013/056782**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.02.2014 WO14030128**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.08.2013 E 13783671 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.03.2018 EP 2888259**

54 Título: **Derivados de diazopinona útiles para el tratamiento del síndrome de X frágil, enfermedad de Parkinson o reflujo**

30 Prioridad:
23.08.2012 GB 201215033

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.06.2018

73 Titular/es:
**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:
**BEHNKE, DIRK;
CARCACHE, DAVID;
ERTL, PETER;
KOLLER, MANUEL y
ORAIN, DAVID**

74 Agente/Representante:
CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 672 737 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

Derivados de diazepinona útiles para el tratamiento del síndrome de X frágil, enfermedad de Parkinson o reflujo

La invención se refiere a derivados de diazepinona, a su preparación, a derivados de diazepinona para uso como medicamentos y a medicamentos que los comprenden.

5 Algunos antagonistas de mGluR5 se describen, por ejemplo, en el documento WO2003047581.

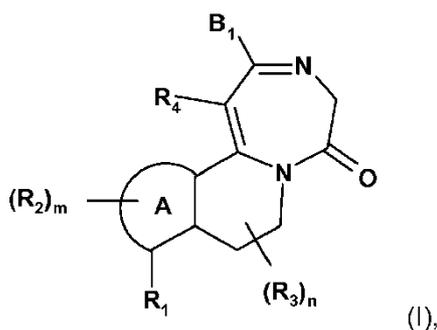
El documento US3853851 describe 5-(oxo, tio o imino)-7,8-dihidro[1,4]diazepino[7.1a]isoquinolinas y su uso como agentes neurolépticos.

10 Los antagonistas de mGluR5 se consideran útiles en el tratamiento de una amplia gama de trastornos, en particular síndrome de X frágil (FXS), disquinesias inducidas por L-dopa en la enfermedad de Parkinson (PD-LID) y enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE).

15 Existe la necesidad de proporcionar nuevos antagonistas de mGluR5 que sean buenos candidatos a fármacos. En particular, los compuestos preferidos deberían unirse potentemente a mGluR5 a la vez que muestren poca afinidad por otros mGluRs. Deberían exhibir una baja unión a las proteínas plasmáticas. Deben absorberse bien desde el tracto gastrointestinal, ser lo suficientemente estables metabólicamente y poseer propiedades farmacocinéticas favorables. Deben ser no tóxicos y demostrar pocos efectos secundarios. Además, el fármaco candidato ideal podrá existir en una forma física que sea estable, no higroscópica y fácil de formular.

Los compuestos de la invención son antagonistas de mGluR5 y, por lo tanto, son potencialmente útiles en el tratamiento de una amplia gama de trastornos, particularmente FXS, PD-LID y GERD.

En un primer aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I



20 o una sal del mismo, en donde

A es un sistema de anillo monocíclico fusionado de cinco a siete miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado no aromático y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R₁ es halógeno; ciano; nitro; hidroxilo; amino; -C(O)H; -C(O)NH₂; -X₁-R₅; o -X₂-B₂;

25 X₁ se selecciona de enlace; carbonilo; oxígeno; azufre; -S(O)-; -S(O)₂-; amino, que puede estar sustituido con alquilo C₁₋₄; -NH-C(O)-; -C(O)-NH-; -C(O)-O-; -O-C(O)-; -NH-S(O)₂-; -S(O)₂-NH-; y -NHC(O)NH-;

30 R₅ es alquilo C₁₋₆; halogenoalquilo C₁₋₆; cianoalquilo C₁₋₆; carboxialquilo C₁₋₆; hidroxialquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; alcoxiC₁₋₄-alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; alquilcarbonil C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; alcoxycarbonil C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; alquilcarboniloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; aminoalquilo C₁₋₆; alquilamino C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; di(C₁₋₄alquil) amino- alquilo C₁₋₆; aminocarbonil-alquilo C₁₋₆; alquilaminocarbonilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; di(alquil C₁₋₄)aminocarbonil- alquilo C₁₋₆; alquilcarbonilamino C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; alquilaminosulfonil C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; di(alquil C₁₋₆)aminosulfonil- alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; halogenoalquenilo C₂₋₆; alquinilo C₂₋₆; halogenoalquinilo C₂₋₆;

35 X₂ es un enlace o alquilenilo C₁₋₃, en donde un átomo de carbono del alquilenilo C₁₋₃ se puede reemplazar por un grupo seleccionado de carbonilo; oxígeno; azufre; -S(O)-; -S(O)₂-; amino, que puede estar sustituido con alquilo C₁₋₄; -NH-C(O)-; -C(O)-NH-; -C(O)-O-; -O-C(O)-; -NH-S(O)₂-; -S(O)₂-NH-; y -NHC(O)NH-;

B₂ es un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado no aromático y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en los que el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₆;

40 cada R₆ es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o halogenoalcoxi C₁₋₄; o dos R₆ en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

cada R₂ es independientemente halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₄; halogenoalquilo C₁₋₄; hidroxialquilo C₁₋₄; aminoalquilo C₁₋₄; alquilamino C₁₋₄-alquilo C₁₋₄; di-(alquil C₁₋₄) amino-alquilo C₁₋₄; alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄; alqueno C₂₋₄; halogenoalqueno C₂₋₄; alquino C₂₋₄; halogenoalquino C₂₋₄; alcoxi C₁₋₄;

- 5 halogenoalcoxi C₁₋₄; alquil C₁₋₄-amino; di-(alquil C₁₋₄)amino o cicloalquilo C₃₋₆, en donde un átomo de carbono del cicloalquilo C₃₋₆ puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno y en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar unido directamente al sistema de anillo o mediante un alqueno C₁₋₂ o un oxígeno;

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

- 10 cada R₃ es independientemente halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₄; halogenoalquilo C₁₋₄; hidroxialquilo C₁₋₄; aminoalquilo C₁₋₄; alquilamino C₁₋₄-alquilo C₁₋₄; di-(alquil C₁₋₄)amino-alquilo C₁₋₄; alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄; alqueno C₂₋₄; halogenoalqueno C₂₋₄; alquino C₂₋₄; halogenoalquino C₂₋₄; alcoxi C₁₋₄; halogenoalcoxi C₁₋₄; alquil C₁₋₄-amino; di-(alquil C₁₋₄) amino o cicloalquilo C₃₋₆, en donde un átomo de carbono del cicloalquilo C₃₋₆ puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno y en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar unido directamente al sistema de anillo o mediante un alqueno C₁₋₂ o un oxígeno;

- 15 R₄ es hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₄; halogenoalquilo C₁₋₄; hidroxialquilo C₁₋₄; aminoalquilo C₁₋₄; alquilamino C₁₋₄-alquilo C₁₋₄; di-(alquil C₁₋₄) amino-alquilo C₁₋₄; alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄; alqueno C₂₋₄; halogenoalqueno C₂₋₄; alquino C₂₋₄; halogenoalquino C₂₋₄; alcoxi C₁₋₄; halogenoalcoxi C₁₋₄; alquil C₁₋₄-amino; di-(alquil C₁₋₄) amino o cicloalquilo C₃₋₆, en donde un átomo de carbono del cicloalquilo C₃₋₆ puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno y en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar unido directamente al sistema de anillo o mediante un alqueno C₁₋₂ o un oxígeno;

B₁ es un sistema de anillo aromático de cinco a seis miembros, que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₇;

cada R₇ es independientemente

- 25 halógeno, ciano, hidroxilo, amino,
alquilo C₁₋₄; halogenoalquilo C₁₋₄; hidroxialquilo C₁₋₄; aminoalquilo C₁₋₄; alquilamino C₁₋₄-alquilo C₁₋₄; di-(alquil C₁₋₄) amino-alquilo C₁₋₄; alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄;

alqueno C₂₋₄; halogenoalqueno C₂₋₄; alquino C₂₋₄; halogenoalquino C₂₋₄;

alcoxi C₁₋₄; alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄-halogenoalcoxi C₁₋₄;

- 30 alquil C₁₋₄-amino; di-(alquil C₁₋₄)amino;

alcoxycarbonilo C₁₋₄;

o un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado no aromático y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de

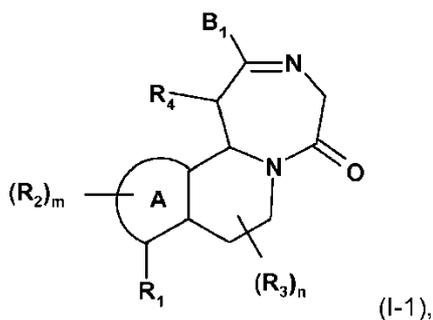
- 35 nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₈;

cada R₈ es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o halogenoalcoxi C₁₋₄; o dos R₈ en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

o dos R₇ en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos de anillo un sistema de anillo no aromático insaturado monocíclico de cinco a siete miembros fusionado que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo a su vez puede ser sustituido una o más veces por R₉;

- 40 cada R₉ es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o halogenoalcoxi C₁₋₄; o dos R₉ en el mismo átomo del anillo son ambos oxo.

En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I-1



o una sal del mismo, en donde

A es un sistema de anillo monocíclico fusionado de cinco a siete miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado no aromático y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

5 R_1 es halógeno; ciano; nitro; hidroxilo; amino; $-C(O)H$; $-C(O)NH_2$; $-X_1-R_5$; o $-X_2-B_2$;

X_1 se selecciona de enlace; carbonilo; oxígeno; azufre; $-S(O)-$; $-S(O)_2-$; amino, que puede estar sustituido con alquilo C_{1-4} ; $-NH-C(O)-$; $-C(O)-NH-$; $-C(O)-O-$; $-O-C(O)-$; $-NH-S(O)_2-$; $-S(O)_2-NH-$; y $-NHC(O)NH-$;

10 R_5 es alquilo C_{1-6} ; halogenoalquilo C_{1-6} ; cianoalquilo C_{1-6} ; carboxialquilo C_{1-6} ; hidroxialquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-4} -alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-6} ; alquilcarboniloxi C_{1-4} -alquilo C_{1-6} ; alcoxycarbonil C_{1-4} -alquilo C_{1-6} ; alquilcarboniloxi C_{1-4} -alquilo C_{1-6} ; aminoalquilo C_{1-6} ; alquilamino C_{1-4} -alquilo C_{1-6} ; di(alquil C_{1-4})amino-alquilo C_{1-6} ; aminocarbonil-alquilo C_{1-6} ; alquilaminocarbonilo C_{1-4} -alquilo C_{1-6} ; di(alquil C_{1-4})aminocarbonil-alquilo C_{1-6} ; alquilcarbonilamino C_{1-4} -alquilo C_{1-6} ; alquilaminosulfonil C_{1-4} -alquilo C_{1-6} ; di(alquil C_{1-4})aminosulfonil-alquilo C_{1-6} ;

alquenilo C_{2-6} ; halogenoalquenilo C_{2-6} ; alquinilo C_{2-6} ; halogenoalquinilo C_{2-6} ;

15 X_2 es un enlace o alquilenilo C_{1-3} , en donde un átomo de carbono del alquilenilo C_{1-3} se puede reemplazar por un grupo seleccionado de carbonilo; oxígeno; azufre; $-S(O)-$; $-S(O)_2-$; amino, que puede estar sustituido con alquilo C_{1-4} ; $-NH-C(O)-$; $-C(O)-NH-$; $-C(O)-O-$; $-O-C(O)-$; $-NH-S(O)_2-$; $-S(O)_2-NH-$; y $-NHC(O)NH-$;

B_2 es un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado no aromático y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en los que el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R_6 ;

20 cada R_6 es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-4} , halogenoalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} o halogenoalcoxi C_{1-4} ; o dos R_6 en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

25 cada R_2 es independientemente halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C_{1-4} ; halogenoalquilo C_{1-4} ; hidroxialquilo C_{1-4} ; aminoalquilo C_{1-4} ; alquilamino C_{1-4} -alquilo C_{1-4} ; di(alquil C_{1-4})amino-alquilo C_{1-4} ; alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} ; alquenilo C_{2-4} ; halogenoalquenilo C_{2-4} ; alquinilo C_{2-4} ; halogenoalquinilo C_{2-4} ; alcoxi C_{1-4} ; halogenoalcoxi C_{1-4} ; alquil C_{1-4} -amino; di(alquil C_{1-4})amino o cicloalquilo C_{3-6} , en donde un átomo de carbono del cicloalquilo C_{3-6} puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno y en donde el cicloalquilo C_{3-6} puede estar unido directamente al sistema de anillo o mediante un alquilenilo C_{1-2} o un oxígeno;

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

30 cada R_3 es independientemente halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C_{1-4} ; halogenoalquilo C_{1-4} ; hidroxialquilo C_{1-4} ; aminoalquilo C_{1-4} ; alquilamino C_{1-4} -alquilo C_{1-4} ; di(alquil C_{1-4})amino-alquilo C_{1-4} ; alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} ; alquenilo C_{2-4} ; halogenoalquenilo C_{2-4} ; alquinilo C_{2-4} ; halogenoalquinilo C_{2-4} ; alcoxi C_{1-4} ; halogenoalcoxi C_{1-4} ; alquilamino C_{1-4} ; di(alquil C_{1-4})amino o cicloalquilo C_{3-6} , en donde un átomo de carbono del cicloalquilo C_{3-6} puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno y en donde el cicloalquilo C_{3-6} puede estar unido directamente al sistema de anillo o mediante un alquilenilo C_{1-2} o un oxígeno;

35 R_4 es hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C_{1-4} ; halogenoalquilo C_{1-4} ; hidroxialquilo C_{1-4} ; aminoalquilo C_{1-4} ; alquilamino C_{1-4} -alquilo C_{1-4} ; di(alquil C_{1-4})amino-alquilo C_{1-4} ; alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} ; alquenilo C_{2-4} ; halogenoalquenilo C_{2-4} ; alquinilo C_{2-4} ; halogenoalquinilo C_{2-4} ; alcoxi C_{1-4} ; halogenoalcoxi C_{1-4} ; alquil C_{1-4} -amino; di(alquil C_{1-4})amino o cicloalquilo C_{3-6} , en donde un átomo de carbono del cicloalquilo C_{3-6} puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno y en donde el cicloalquilo C_{3-6} puede estar unido directamente al sistema de anillo o mediante un alquilenilo C_{1-2} o un oxígeno;

B₁ es un sistema de anillo aromático de cinco a seis miembros, que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₇;

cada R₇ es independientemente

5 halógeno, ciano, hidroxilo, amino,

alquilo C₁₋₄; halogenoalquilo C₁₋₄; hidroxialquilo C₁₋₄; aminoalquilo C₁₋₄; alquilamino C₁₋₄-alquilo C₁₋₄; di-(alquil C₁₋₄) aminoalquilo C₁₋₄; alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄; alquenilo C₂₋₄; halogenoalquenilo C₂₋₄; alquinilo C₂₋₄; halogenoalquinilo C₂₋₄; alcoxi C₁₋₄; alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄-halogenoalcoxi C₁₋₄;

alquilamino C₁₋₄; di-(alquil C₁₋₄)amino;

10 alcoxycarbonilo C₁₋₄;

o un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado no aromático y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₈;

15 cada R₈ es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o halogenoalcoxi C₁₋₄; o dos R₈ en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

o dos R⁷ en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos de anillo un sistema de anillo no aromático insaturado monocíclico de cinco a siete miembros fusionado que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo a su vez puede ser sustituido una o más veces por R₉;

20 cada R₉ es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o halogenoalcoxi C₁₋₄; o dos R₉ en el mismo átomo del anillo son ambos oxo.

A menos que se especifique lo contrario, el término "compuestos de la invención" se refiere a compuestos de fórmula (I) y subformulas de los mismos; sales de los compuestos; hidratos o solvatos de los compuestos y/o sales; así como también todos los estereoisómeros (incluyendo diastereoisómeros), tautómeros y compuestos marcados isotópicamente (incluidas las sustituciones de deuterio); así como restos inherentemente formados (por ejemplo, polimorfos, solvatos y/o hidratos).

25

A menos que se indique lo contrario, las expresiones usadas en esta invención tienen el siguiente significado:

"Alquilo" representa un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada y, por ejemplo, puede ser metilo, etilo, n- o iso-propilo, n-, iso-, sec- o tert-butilo; alquilo C₁₋₄ representa típicamente un alquilo C₁₋₃ de cadena lineal o cadena ramificada, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo o iso-propilo.

30 Cada parte de alquilo de "alcoxi", "halogenoalquilo", etc., tendrá el mismo significado que el descrito en la definición de "alquilo" mencionada anteriormente, especialmente con respecto a la linealidad y el tamaño.

"Cicloalquilo C₃₋₆" representa un resto alicíclico saturado que tiene de tres a seis átomos de carbono. Este término se refiere a grupos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

35 El halógeno es generalmente flúor, cloro, bromo o yodo; por ejemplo, flúor, cloro o bromo. Los grupos halogenoalquilo tienen típicamente una longitud de cadena de 1 a 4 átomos de carbono y son, por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, pentafluoroetilo, 1, 1-difluoro-2,2,2-tricloroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 1,1,2,2-tetrafluoroetilo, 2,2,3,3-tetrafluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo o 2,2,3,4,4,4-hexafluorobutilo.

40 En el contexto de la invención, la definición de A como un "sistema de anillo monocíclico fusionado de cinco a siete miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado no aromático y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos" abarca sistemas anulares aromáticos heterocíclicos monocíclicos de cinco a seis miembros, sistemas de anillo hidrocarbonado monocíclico no aromático monocíclico de cinco a siete miembros. En el contexto de la invención, R₁ está unido a átomos de carbono adyacentes a un átomo de carbono de fusión, tal como se representa para los compuestos de fórmula (I).

45 En el contexto de la invención, las definiciones de B₂ y R₇ como un "sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado no aromático y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos" abarca grupos hidrocarbonados aromáticos o no aromáticos monocíclicos de tres a siete miembros y sistemas de anillos heterocíclicos aromáticos o no aromáticos de los mismos tamaños.

50 En el contexto de la invención, la definición de B₁ como un "sistema de anillo aromático de cinco a seis miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos" abarca fenilo o un sistema de anillo aromático heterocíclico monocíclico de cinco a seis miembros.

En el contexto de la invención, la definición de dos R₇ como un "sistema de anillo no aromático insaturado monocíclico fusionado de cinco a siete miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos" abarca un ciclo de cinco a siete miembros grupo hidrocarbonado no aromático insaturado monocíclico o un sistema de anillo no aromático insaturado heterocíclico monocíclico de cinco a siete miembros. Todos dichos grupos/sistemas de anillo comprenden al menos un doble enlace, que se comparte con el sistema de anillo aromático B₁ al que están fusionados.

Ejemplos de sistemas de anillos heterocíclicos son: pirrol, pirrolina, pirrolidina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, triazol, triazolina, triazolidina, tetrazol, furano, dihidrofurano, tetrahidrofurano, oxadiazol, dioxolano, tiofeno, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, oxazol, oxazolina, oxazolidina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, tiazol, tiazolina, tiazolidina, isotiazol, isotiazolina, isotiazolidina, tiadiazol, tiadiazolina, tiadiazolidina, piridina, piperidina, piridazina, pirazina, piperazina, triazina, pireno, tetrahidropirano, tiopirano, tetrahidrotiopirano, oxazina, tiazina, dioxina, morfolina, purina, pteridina.

Los compuestos de fórmula I pueden existir en forma ópticamente activa o en forma de mezclas de isómeros ópticos, por ejemplo, en forma de mezclas racémicas o mezclas diastereoméricas. En particular, pueden estar presentes átomo(s) de carbono asimétrico(s) en los compuestos de fórmula I y sus sales. A menos que se indique lo contrario en este documento, la invención abarca todos los isómeros ópticos y sus mezclas, incluidas las mezclas racémicas.

Como se usa en el presente documento, el término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la disposición y configuración de los átomos. También como se usa en este documento, el término "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la invención e incluye isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente puede estar unido a un centro quiral de un átomo de carbono. El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superponibilidad en su compañero de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que son superponibles en su compañero de imagen especular. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto. Los "enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se usa para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado. Los "diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica según el sistema Cahn-Ingold-Prelog R-S. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral puede ser especificada por R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida se pueden designar (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro o levógira) que rotan la luz polarizada plana a la longitud de onda de la línea D de sodio. Los compuestos descritos en este documento pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que se pueden definir, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-. A menos que se indique lo contrario en el presente documento, la invención pretende incluir todos los posibles isómeros, incluidas mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Los isómeros (R)- y (S)- ópticamente activos se pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver usando técnicas convencionales.

Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede ser una configuración E o Z.

Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans.

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similar) del(de los) compuesto(s) de la invención puede estar presente en racémico o enantioméricamente enriquecido, por ejemplo, la configuración (R)-, (S)- o (R,S)-. En ciertas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene al menos 50% de exceso enantiomérico, al menos 60% de exceso enantiomérico, al menos 70% de exceso enantiomérico, al menos 80% de exceso enantiomérico, al menos 90% de exceso enantiomérico, al menos 95% de exceso enantiomérico, o al menos un 99% de exceso enantiomérico en la configuración (R)- o (S)-. Los sustituyentes en átomos con enlaces insaturados pueden, si es posible, estar presentes en forma cis- (Z)- o trans- (E)-.

Por consiguiente, tal como se usa aquí, un compuesto de la invención puede estar en forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos (cis o trans) sustancialmente puros, diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de los mismos.

Cualquiera de las mezclas de isómeros resultantes se puede separar sobre la base de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diastereómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

Cualesquiera racematos resultantes de productos finales o productos intermedios pueden resolverse en las antípodos ópticas por métodos conocidos, por ejemplo, mediante separación de las sales diastereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base ópticamente activo, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, se puede emplear un resto básico para resolver los compuestos de la invención en sus antípodos ópticas, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo,

ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-O,O'-p-toluil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido alcanfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también pueden resolverse mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) usando un adsorbente quiral.

5 Dependiendo de la definición del sustituyente, los compuestos de fórmula I pueden presentarse en diversas formas tautómeras. Todas las formas tautoméricas de los compuestos de fórmula I están abarcadas por la invención.

10 Como se usa en el presente documento, los términos "sal" o "sales" se refieren a una sal de adición ácida o de básica de un compuesto de la invención. Las "sales" incluyen en particular "sales farmacéuticamente aceptables". El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la efectividad y las propiedades biológicas de los compuestos de esta invención y que típicamente no son indeseables biológicamente o de otro modo. Los compuestos de la invención pueden ser capaces de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino o carboxilo o grupos similares a los mismos.

15 Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/hidrobromuro, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, cloruro/hidrocloreuro, clortalofilato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, Laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, sales de palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno fosfato/dihidrógeno fosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

20 Los ácidos inorgánicos de los que pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares.

25 Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico y similares. Las sales de básicas farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas.

Las bases inorgánicas a partir de las cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En ciertas realizaciones, las sales se derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

30 Las bases orgánicas de las que pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas y similares. Algunas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

35 Las sales farmacéuticamente aceptables de la invención se pueden sintetizar a partir de una unidad estructural básica o ácida, mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como hidróxido de Na, Ca, Mg o K, carbonato, bicarbonato o similar), o haciendo reaccionar formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Tales reacciones se llevan a cabo típicamente en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En general, es deseable el uso de medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo, cuando sea posible. Se pueden encontrar listas de sales adecuadas adicionales, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

45 Cuando están presentes tanto un grupo básico como un grupo ácido en la misma molécula, los compuestos de la invención también pueden formar sales internas, por ejemplo, moléculas zwitteriónicas.

50 Cualquier fórmula dada en este documento también pretende representar formas no marcadas, así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas aquí excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionado. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I respectivamente. La invención incluye diversos compuestos marcados isotópicamente como se define en el presente documento, por ejemplo aquellos en los que isótopos radiactivos, tales como ^3H y ^{14}C , o aquellos en los que están presentes isótopos no radioactivos, tales como ^2H y ^{13}C . Tales compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo, ^2H o ^3H), detección o técnicas de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) incluyendo ensayos de distribución de tejido de sustrato o fármaco, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto ^{18}F o marcado puede ser particularmente deseable para estudios de PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I)

se pueden preparar generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones acompañantes usando reactivos marcados isotópicamente apropiados en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

5 Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir, ^2H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una vida media in vivo
 10 aumentada o requisitos de dosificación reducidos o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de fórmula (I). La concentración de dicho isótopo más pesado, específicamente el deuterio, puede definirse por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico" como se usa en el presente documento significa la relación entre la abundancia isotópica
 15 y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención se denomina deuterio, dicho compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (incorporación de deuterio 52.5% en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (incorporación de deuterio 60%) , al menos 4500 (67.5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82.5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al
 20 menos 6333.3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6466.7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o al menos 6633.3 (99.5% de incorporación de deuterio).

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede sustituirse isotópicamente, por ejemplo, D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

20 Los compuestos de la invención que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores para enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar cocristales con formadores de cocristales adecuados. Estos cocristales se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (I) mediante procedimientos conocidos de formación de cocristales. Dichos procedimientos incluyen trituración, calentamiento, cosublimado, cofusión o contacto en compuestos en solución de fórmula I con el formador de cocristales en condiciones de cristalización y aislamiento de los cocristales así formados. Los formadores de cocristales adecuados incluyen aquellos descritos en el documento
 25 WO 2004/078163. Por lo tanto, la invención proporciona además cocristales que comprenden un compuesto de fórmula (I).

También se describen profármacos de los compuestos de la invención que se convierten in vivo en los compuestos de la invención. Un profármaco es un compuesto activo o inactivo que se modifica químicamente a través de una acción fisiológica in vivo, tal como hidrólisis, metabolismo y similares, en un compuesto de la invención después de la
 30 administración del profármaco a un sujeto. La idoneidad y las técnicas implicadas en la fabricación y uso de profármacos son bien conocidas por los expertos en la materia. Los profármacos se pueden dividir conceptualmente en dos categorías no exclusivas, profármacos bioprecusores y profármacos portadores. Véase The Practice of Medicinal Chemistry, cap. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001).

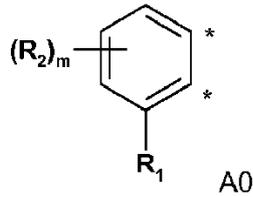
35 Además, los compuestos de la invención, que incluyen sus sales, también se pueden obtener en forma de sus hidratos, o incluir otros disolventes usados para su cristalización. Los compuestos de la invención pueden, inherentemente o por diseño, formar solvatos con disolventes farmacéuticamente aceptables (que incluyen agua); por lo tanto, se pretende que la invención abarque tanto formas solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la invención (que incluye sus sales farmacéuticamente aceptables) con una o más moléculas de disolvente. Dichas moléculas de disolvente son las comúnmente usadas en la técnica
 40 farmacéutica, de las que se sabe que son inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo en donde la molécula de disolvente es agua. Los compuestos de la invención, que incluyen sales, hidratos y solvatos de los mismos, pueden formar polimorfos de forma inherente o por diseño.

Los sustituyentes preferidos, los intervalos preferidos de valores numéricos o los intervalos preferidos de los radicales presentes en los compuestos de la fórmula I y los compuestos intermedios correspondientes se definen a continuación.
 45 La definición de los sustituyentes se aplica tanto a los productos finales como a los productos intermedios correspondientes. Las definiciones de los sustituyentes se pueden combinar a voluntad, por ejemplo, sustituyentes preferidos R_1 y particularmente sustituyentes preferidos R_2 .

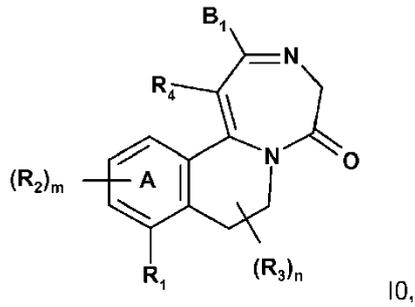
Los sustituyentes preferidos, los intervalos preferidos de valores numéricos o los intervalos preferidos de los radicales presentes en los compuestos de la fórmula I, que se describen a continuación en el presente documento, son
 50 preferidos también para los compuestos de la fórmula I-1 o I0-1.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal del mismo, en donde A es fenilo.

Según la invención, un compuesto de fórmula I o I-1, o una sal del mismo en la que A es fenilo, significa un compuesto de fórmula I en la que el ciclo A, con los sustituyentes R_1 y R_2 como se define en el presente documento, es una unidad estructural de la fórmula A0 en la que los dos átomos de carbono marcados con asterisco denotan las posiciones en
 55 las que la unidad estructural se une en la fórmula I.

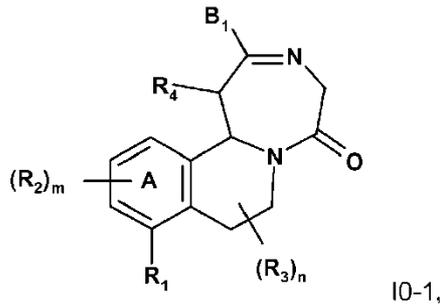


Por lo tanto, en un aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I0



o una sal del mismo, en donde R₁, R₂, R₃, R₄, B₁, m y n son como se definen aquí.

5 Por lo tanto, en un aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I0-1.

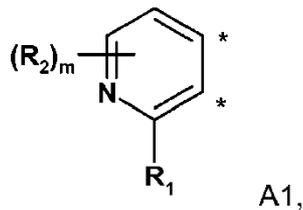


o una sal del mismo, en donde R₁, R₂, R₃, R₄, B₁, m y n son como se definen aquí.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal del mismo, en donde A es piridilo.

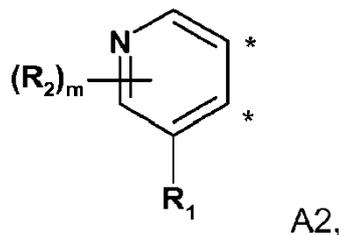
En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal del mismo, en donde A es A1

10



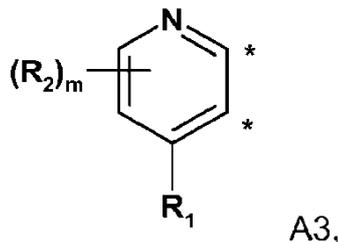
en donde A1 está fusionado a través de los dos átomos de carbono marcados con asterisco.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal del mismo, en donde A es A2



en donde A2 está fusionado a través de los dos átomos de carbono marcados con asterisco.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal del mismo, en donde A es A3



en donde A3 está fusionado a través de los dos átomos de carbono marcados con asterisco.

5 En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal del mismo, en donde R₁ es -X₁-R₅; o -X₂-B₂.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal del mismo, en donde R₁ es -X₂-B₂.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal del mismo, en donde R₁ es -X₂-B₂, en donde X₂ es un enlace.

10 En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal del mismo, en donde R₁ es -X₂-B₂, en donde X₂ es un enlace y B₂ es un sistema de anillo monocíclico saturado de tres a siete miembros que puede contener desde 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₆; cada R₆ es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o halogenoalcoxi C₁₋₄; o dos R₆ en el mismo átomo del anillo son ambos oxo.

15 En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal del mismo, en donde R₁ es -X₂-B₂, en donde X₂ es un enlace y B₂ es cicloalquilo C₃₋₆ que puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₆; cada R₆ es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o halogenoalcoxi C₁₋₄.

20 En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal del mismo, en donde R₁ es -X₂-B₂, en donde X₂ es un enlace y B₂ es un sistema de anillo aromático de cinco a seis miembros que puede contener desde 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₆; cada R₆ es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o halogenoalcoxi C₁₋₄.

25 En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal del mismo, en donde R₁ es -X₂-B₂, en donde X₂ es un enlace y B₂ es piridilo, que puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₆; cada R₆ es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o halogenoalcoxi C₁₋₄.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal del mismo, en donde m es 0, 1 o 2 y cada R₂ es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₄; halogenoalquilo C₁₋₄; alcoxi C₁₋₄; halogenoalcoxi C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆.

30 En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal del mismo, en donde m es 0.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal del mismo, en donde n es 0, 1 o 2 y cada R₃ es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₄; halogenoalquilo C₁₋₄; alcoxi C₁₋₄; halogenoalcoxi C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal del mismo, en donde n es 0.

35 En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal del mismo, en donde R₄ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄; halogenoalquilo C₁₋₄; alcoxi C₁₋₄; halogenoalcoxi C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal del mismo, en donde R₄ es hidrógeno.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal del mismo, en donde B₁ es fenilo, que puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₇.

40 En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal del mismo, en donde B₁ es fenilo, que puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₇; y en donde cada R₇ es independientemente halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₄; halogenoalquilo C₁₋₄; hidroxialquilo C₁₋₄; aminoalquilo C₁₋₄; alquilamino C₁₋₄-alquilo C₁₋₄; di-(alquil C₁₋₄) amino-alquilo C₁₋₄; alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, halogenoalquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, halogenoalquinilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄ halogenoalcoxi C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄; di-(alquil C₁₋₄)amino,

- 5 alcoxycarbonilo C₁₋₄, o un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado no aromático y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₈; cada R₈ es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o halogenoalcoxi C₁₋₄; o dos R₈ en el mismo átomo del anillo son ambos oxo.
- En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal del mismo, en donde B₁ es fenilo, que puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₇; y en donde cada R₇ es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₄; halogenoalquilo C₁₋₄; alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆.
- 10 En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal del mismo, en donde B₁ es un sistema de anillo aromático de cinco a seis miembros, que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₇.
- 15 En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal del mismo, en donde B₁ es un sistema de anillo aromático de cinco a seis miembros, que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₇; y en donde cada R₇ es independientemente halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₄; halogenoalquilo C₁₋₄; hidroxialquilo C₁₋₄; aminoalquilo C₁₋₄; alquilamino C₁₋₄-alquilo C₁₋₄; di-(alquil C₁₋₄)amino-alquilo C₁₋₄; alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, halogenoalqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, halogenoalquino C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄ halogenoalcoxi C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄; di-(alquil C₁₋₄)amino, alcoxycarbonilo C₁₋₄, o un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado no aromático y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₈; cada R₈ es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o halogenoalcoxi C₁₋₄; o dos R₈ en el mismo átomo del anillo son ambos oxo.
- 20 En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal del mismo, en donde B₁ es un sistema de anillo aromático de cinco a seis miembros, que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₇; y en donde cada R₇ es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₄; halogenoalquilo C₁₋₄; alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆.
- 25 En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal del mismo, en donde B₁ es un sistema de anillo aromático de cinco miembros, que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R₇.
- 30 En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal del mismo, en donde B₁ es un sistema de anillo aromático de cinco miembros, que contiene de 1 a 2 átomos de nitrógeno, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₇.
- 35 En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal del mismo, en donde B₁ es imidazol-1-il, que puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₇.
- 40 En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal del mismo, en donde B₁ es imidazol-1-il, que puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₇; y en donde cada R₇ es independientemente halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₄; halogenoalquilo C₁₋₄; hidroxialquilo C₁₋₄; aminoalquilo C₁₋₄; alquilamino C₁₋₄-alquilo C₁₋₄; di-(alquil C₁₋₄)amino-alquilo C₁₋₄; alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, halogenoalqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, halogenoalquino C₂₋₄, alquino C₂₋₄, halogenoalquino C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄ halogenoalcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino; di-(alquil C₁₋₄)amino, alcoxycarbonilo C₁₋₄, o un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado no aromático y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₈; cada R₈ es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o halogenoalcoxi C₁₋₄; o dos R₈ en el mismo átomo del anillo son ambos oxo.
- 45 En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal del mismo, en donde B₁ es imidazol-1-il, que puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₇; y en donde cada R₇ es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₄; halogenoalquilo C₁₋₄; alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆.
- 50 En la realización E1, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal del mismo, en donde A es fenilo; R₁ es -X₂-B₂, en donde X₂ es un enlace; B₂ es cicloalquilo C₃₋₆ que puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₆; o B₂ es un sistema de anillo aromático de cinco a seis miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₆;
- 55

- cada R₆ es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o halogenoalcoxi C₁₋₄;
- m es 0, 1 o 2;
- 5 cada R₂ es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₄; Halogenoalquilo C₁₋₄; alcoxi C₁₋₄; halogenoalcoxi C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;
- n es 0, 1 o 2;
- cada R₃ es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₄; halogenoalquilo C₁₋₄; alcoxi C₁₋₄; halogenoalcoxi C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;
- R₄ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄; halogenoalquilo C₁₋₄; alcoxi C₁₋₄; halogenoalcoxi C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;
- 10 B₁ es un sistema de anillo aromático de cinco a seis miembros, que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₇;
- y en donde cada R₇ es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₄; halogenoalquilo C₁₋₄; alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆.
- 15 En una realización de E1, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal del mismo, en donde R₁ es -X₂-B₂, en donde X₂ es un enlace;
- B₂ es cicloalquilo C₃₋₆ que puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₆;
- cada R₆ es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o halogenoalcoxi C₁₋₄.
- 20 En una realización de E1, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal del mismo, en donde R₁ es -X₂-B₂, en donde X₂ es un enlace;
- B₂ es un sistema de anillo aromático de cinco a seis miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₆;
- 25 cada R₆ es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o halogenoalcoxi C₁₋₄.
- En una realización de E1, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal del mismo, en donde
- m es 0, 1 o 2;
- 30 cada R₂ es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₄; halogenoalquilo C₁₋₄; alcoxi C₁₋₄; halogenoalcoxi C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;
- n es 0; y
- R₄ es hidrógeno.
- En una realización de E1, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal del mismo, en donde B₁ es imidazol-1-il, que puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₇; y en donde cada R₇ es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₄; halogenoalquilo C₁₋₄; alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆.
- 35 En la realización E1-1, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o I-1, como se define en el presente documento, en donde
- A es fenilo;
- 40 R₁ es halógeno; ciano; -X₁-R₅; o -X₂-B₂;
- X₁ se selecciona de enlace, carbonilo y oxígeno; preferiblemente enlace;
- R₅ es alquilo C₁₋₆; halogenoalquilo C₁₋₆; hidroxialquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; di(alquil C₁₋₄) amino-alquilo C₁₋₆; aminocarbonil-alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; alqueno C₂₋₆;
- X₂ es un enlace;

- B₂ es un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado no aromático y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₆;
- 5 cada R₆ es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o halogenoalcoxi C₁₋₄; o dos R₆ en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;
- m es 0 o es 1 y R₂ es halógeno o alcoxi C₁₋₄;
- y
- n es 0.
- 10 En la realización E1-2, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o I-1, como se define en el presente documento, en donde
- A es fenilo;
- R₁ es -X₂-B₂;
- X₂ es un enlace;
- 15 B₂ es un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado no aromático y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en los que el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R₆;
- cada R₆ es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o halogenoalcoxi C₁₋₄; o dos R₆ en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;
- m es 0 o es 1 y R₂ es independientemente halógeno o alcoxi C₁₋₄; y
- 20 n es 0.
- En la realización E1-3, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o I-1, como se define en el presente documento, en donde
- A es fenilo;
- R₁ es halógeno; ciano; -X₁-R₅; o -X₂-B₂;
- 25 X₁ se selecciona de enlace; carbonilo y oxígeno; preferiblemente enlace;
- R₅ es alquilo C₁₋₆; halogenoalquilo C₁₋₆; hidroxialquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; di(alquilo C₁₋₄)amino-alquilo C₁₋₆; aminocarbonil-alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; alquino C₂₋₆;
- X₂ es un enlace;
- 30 B₂ es un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado no aromático y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₆;
- cada R₆ es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o halogenoalcoxi C₁₋₄; o dos R₆ en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;
- m es 0 o es 1 y R₂ es halógeno; y
- 35 n es 0.
- En la realización E1-4, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o I-1, como se define en el presente documento, en donde
- A es fenilo;
- R₁ es -X₂-B₂;
- 40 X₂ es un enlace;
- B₂ es un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado no aromático y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₆;

cada R_6 es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-4} , halogenoalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} o halogenoalcoxi C_{1-4} ; o dos R_6 en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

m es 0 o es 1 y R_2 es halógeno; y

n es 0.

- 5 En la realización E2-1, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o I-1, como se define en el presente documento, en donde

A es fenilo;

R_1 es halógeno; ciano; $-X_1-R_5$; o $-X_2-B_2$;

X_1 se selecciona de enlace; carbonilo y oxígeno; preferiblemente enlace;

- 10 R_5 es alquilo C_{1-6} ; halogenoalquilo C_{1-6} ; hidroxialquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-4} -alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-6} ; di(alquil C_{1-4}) amino-alquilo C_{1-6} ; aminocarbonil-alquilo C_{1-6} ; alqueno C_{2-6} ; alquino C_{2-6} ;

X_2 es un enlace;

- 15 B_2 es un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado no aromático y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R_6 ;

cada R_6 es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-4} , halogenoalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} o halogenoalcoxi C_{1-4} ; o dos R_6 en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

m es 0;

y

- 20 n es 0.

En la realización E2-2, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o I-1, como se define aquí, en donde

A es fenilo;

R_1 es $-X_2-B_2$;

X_2 es un enlace;

- 25 B_2 es un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado no aromático y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en los que el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R_6 ;

cada R_6 es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-4} , halogenoalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} o halogenoalcoxi C_{1-4} ; o dos R_6 en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

- 30 m es 0;

y

n es 0.

En la realización E3-1, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o I-1, como se define aquí, en donde

A es fenilo;

- 35 R_1 es halógeno; ciano; $-X_1-R_5$; o $-X_2-B_2$;

X_1 se selecciona de enlace; carbonilo y oxígeno; preferiblemente enlace;

R_5 es alquilo C_{1-6} ; halogenoalquilo C_{1-6} ; hidroxialquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-4} -alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-6} ; di(alquil C_{1-4}) amino-alquilo C_{1-6} ; aminocarbonil-alquilo C_{1-6} ; alqueno C_{2-6} ; alquino C_{2-6} ;

X_2 es un enlace;

- 40 B_2 es un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado no aromático y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en los que el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R_6 ;

cada R_6 es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-4} , halogenoalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} o halogenoalcoxi C_{1-4} ; o dos R_6 en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

m es 1;

R_2 es halógeno o alcoxi C_{1-4} ; y

5 n es 0.

En la realización E3-2, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o I-1, como se define en el presente documento, en donde

A es fenilo;

R_1 es $-X_2-B_2$;

10 X_2 es un enlace;

B_2 es un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado no aromático y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R_6 ;

15 cada R_6 es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-4} , halogenoalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} o halogenoalcoxi C_{1-4} ; o dos R_6 en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

m es 1;

R_2 es halógeno o alcoxi C_{1-4} ; y

n es 0.

20 En la realización E3-3, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o I-1, como se define en el presente documento, en donde

A es fenilo;

R_1 es halógeno; ciano; $-X_1-R_5$; o $-X_2-B_2$;

X_1 se selecciona de enlace; carbonilo y oxígeno; preferiblemente enlace;

25 R_5 es alquilo C_{1-6} ; halogenoalquilo C_{1-6} ; hidroxialquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-4} -alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-6} ; di(alquil C_{1-4})amino-alquilo C_{1-6} ; aminocarbonil-alquilo C_{1-6} ; alquenilo C_{2-6} ; alquinilo C_{2-6} ;

X_2 es un enlace;

B_2 es un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado no aromático y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R_6 ;

30 cada R_6 es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-4} , halogenoalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} o halogenoalcoxi C_{1-4} ; o dos R_6 en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

m es 1;

R_2 es halógeno; y

n es 0.

35 En la realización E3-4, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o I-1, como se define en el presente documento, en donde

A es fenilo;

R_1 es $-X_2-B_2$;

X_2 es un enlace;

40 B_2 es un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado no aromático y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R_6 ;

- cada R⁶ es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o halogenoalcoxi C₁₋₄; o dos R₆ en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;
- m es 1;
- R₂ es halógeno; y
- 5 n es 0.
- En una realización de E1-1, E1-2, E1-3, E1-4, E2-1, E2-2, E3-1, E3-2, E3-3 y E3-4, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o I-1, o una sal del mismo, en donde R₄ es hidrógeno.
- En una realización de E1-1, E1-2, E1-3, E1-4, E2-1, E2-2, E3-1, E3-2, E3-3 y E3-4, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o I-1, o una sal del mismo, en donde B₁ es un sistema de anillo aromático de cinco a seis miembros, que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo a su vez puede ser sustituido una vez o más de una vez por R₇;
- 10 cada R₇ es independientemente halógeno, ciano, hidroxilo, amino,
- alquilo C₁₋₄; halogenoalquilo C₁₋₄; hidroxialquilo C₁₋₄; aminoalquilo C₁₋₄; alquilamino C₁₋₄-alquilo C₁₋₄; di-(alquil C₁₋₄) amino-alquilo C₁₋₄; alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄;
- 15 alquenilo C₂₋₄; halogenoalquenilo C₂₋₄; alquinilo C₂₋₄; halogenoalquinilo C₂₋₄;
- alcoxi C₁₋₄; alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄-halogenoalcoxi C₁₋₄;
- alquil C₁₋₄-amino; di-(alquil C₁₋₄)amino;
- alcoxycarbonilo C₁₋₄;
- 20 o un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado no aromático y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₈;
- cada R₈ es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o halogenoalcoxi C₁₋₄; o dos R₈ en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;
- 25 o dos R₇ en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos de anillo un sistema de anillo no aromático insaturado monocíclico de cinco a siete miembros fusionado que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo a su vez puede ser sustituido una o más veces por R₉;
- cada R₉ es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o halogenoalcoxi C₁₋₄; o dos R₉ en el mismo átomo del anillo son ambos oxo.
- 30 En una realización de E1-1, E1-2, E1-3, E1-4, E2-1, E2-2, E3-1, E3-2, E3-3 y E3-4, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o I-1, o una sal del mismo, en donde R₄ es hidrógeno y B₁ es un sistema de anillo aromático de cinco a seis miembros, que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₇;
- cada R₇ es independientemente
- halógeno, ciano, hidroxilo, amino,
- 35 alquilo C₁₋₄; halogenoalquilo C₁₋₄; hidroxialquilo C₁₋₄; aminoalquilo C₁₋₄; alquilamino C₁₋₄-alquilo C₁₋₄; di-(alquil C₁₋₄) amino-alquilo C₁₋₄; alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄;
- alquenilo C₂₋₄; halogenoalquenilo C₂₋₄; alquinilo C₂₋₄; halogenoalquinilo C₂₋₄;
- alcoxi C₁₋₄; alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄-halogenoalcoxi C₁₋₄;
- alquil C₁₋₄-amino; di-(alquil C₁₋₄)amino;
- 40 alcoxycarbonilo C₁₋₄;
- o un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado no aromático y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₈;
- cada R₈ es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o halogenoalcoxi C₁₋₄; o dos R₈ en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;
- 45

o dos R₇ en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos de anillo un sistema de anillo no aromático insaturado monocíclico de cinco a siete miembros fusionado que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo a su vez puede ser sustituido una o más veces por R₉;

5 cada R₉ es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o halogenoalcoxi C₁₋₄; o dos R₉ en el mismo átomo del anillo son ambos oxo.

10 En una realización de E1-1, E1-2, E1-3, E1-4, E2-1, E2-2, E3-1, E3-2, E3-3 y E3-4, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o I-1, o una sal del mismo, en donde B₁ es imidazol-1-il, piridin-4-il, pirazol-4-il o 1,2,4-triazol-1-il que puede ser sustituido una vez o más de una vez por R₇; y en donde cada R₇ es independientemente halógeno, ciano, hidroxilo, di(alquilo C₁₋₄)amino, alquilo C₁₋₄; halogenoalquilo C₁₋₄; alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxicicloalquilo C₃₋₆ o isoxazol-5-il.

15 En una realización de E1-1, E1-2, E1-3, E1-4, E2-1, E2-2, E3-1, E3-2, E3-3 y E3-4, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o I-1, o una sal del mismo, en donde R₄ es hidrógeno y B₁ es imidazol-1-il, piridin-4-il, pirazol-4-il o 1,2,4-triazol-1-il que puede ser sustituido una vez o más de una vez por R₇; y en donde cada R₇ es independientemente halógeno, ciano, hidroxilo, di(alquilo C₁₋₄) amino, alquilo C₁₋₄; halogenoalquilo C₁₋₄; alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, hidroxicicloalquilo C₃₋₆ o isoxazol-5-il.

En la realización E2, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal del mismo, en donde

A es A1, A2 o A3;

R₁ es -X₂-B₂, en donde X₂ es un enlace;

B₂ es cicloalquilo C₃₋₆ que puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₆;

20 o B₂ es un sistema de anillo aromático de cinco a seis miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₆;

cada R₆ es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o halogenoalcoxi C₁₋₄;

25 m es 0, 1 o 2;

cada R₂ es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₄; halogenoalquilo C₁₋₄; alcoxi C₁₋₄; halogenoalcoxi C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;

n es 0, 1 o 2;

30 cada R₃ es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₄; halogenoalquilo C₁₋₄; alcoxi C₁₋₄; halogenoalcoxi C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;

R₄ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄; halogenoalquilo C₁₋₄; alcoxi C₁₋₄; halogenoalcoxi C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;

B₁ es un sistema de anillo aromático de cinco a seis miembros, que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₇;

35 y en donde cada R₇ es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₄; halogenoalquilo C₁₋₄; alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆.

En una realización de E2, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal del mismo, en donde R₁ es -X₂-B₂, en donde X₂ es un enlace;

B₂ es cicloalquilo C₃₋₆ que puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₆;

40 cada R₆ es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o halogenoalcoxi C₁₋₄.

En una realización de E2, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal del mismo, en donde R₁ es -X₂-B₂, en donde X₂ es un enlace;

45 B₂ es un sistema de anillo aromático de cinco a seis miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₆;

cada R₆ es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o halogenoalcoxi C₁₋₄.

En una realización de E2, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal del mismo, en donde m es 0, 1 o 2;

cada R₂ es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₄; halogenoalquilo C₁₋₄; alcoxi C₁₋₄; halogenoalcoxi C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;

5 n es 0; y

R₄ es hidrógeno.

En una realización de E2, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal del mismo, en donde B₁ es imidazol-1-il, que puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₇; y en donde cada R₇ es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₄; halogenoalquilo C₁₋₄; alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆.

Otros ejemplos de compuestos adecuados de la invención son compuestos seleccionados del siguiente grupo P:

Grupo P: Compuestos adecuados de la invención:

- 9-metoxi-2-(3-metoxifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 9-cloro-2-(tiofen-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 15 9-cloro-2-(3-metoxifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 2-(tiofen-2-il)-9-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 9-metoxi-2-(tiofen-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 9-cloro-2-(2-metoxipiridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 9-metoxi-2-(5-metilfuran-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 20 9-metoxi-2-(2-metoxipiridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 9-metoxi-2-(6-metoxipiridin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 2-(2-etilpiridin-4-il)-9-metoxi-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 9-metoxi-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 9-metoxi-2-(3-(2-metoxietoxi)fenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 25 10-cloro-9-metoxi-2-(3-metoxifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 11-cloro-9-metoxi-2-(3-metoxifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 2-(3-etoxifenil)-9-metoxi-7-metil-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 9-metoxi-2-(3-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 9-metoxi-2-(4-metoxifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 30 9-metoxi-2-(5-metoxi-2-metilfenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 9-fluoro-2-(tiofen-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 9-bromo-2-(3-metoxifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 2-(2-(dimetilamino)piridin-4-il)-9-metoxi-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 2-(2-metoxipiridin-4-il)-9-morfolino-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 35 2-(5-metilfuran-2-il)-9-morfolino-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-9-morfolino-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9-morfolino-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 9-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-(3-metoxifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;

- 9-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(furan-2-il)-9-(piridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-bromo-2-(tiofen-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-yodo-2-(3-metoxifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 5 9-yodo-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-yodo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-yodo-2-(2-metoxipiridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(furan-3-il)-9-yodo-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-yodo-2-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 10 9-yodo-2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-metoksi-2-(4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-etil-2-(3-metoxifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-etinil-2-(tiofen-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 5-oxo-2-(tiofen-2-il)-4,5,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolina-9-carbonitrilo;
- 15 2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-oxo-4,5,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolina-9-carbonitrilo;
 2-(3-metoxifenil)-9-morfolino-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-9-(1H-pirazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-((dimetilamino)metil)-2-(3-metoxifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-((2-metoxietoksi)metil)-2-(3-metoxifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 20 9-(hidroximetil)-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-(hidroximetil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-(1-metoxietil)-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-acetil-2-(3-metoxifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(3-metoxifenil)-9-fenil-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 25 2-(2-metoxipiridin-4-il)-9-(piridin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(furan-3-il)-9-(piridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(2-metoxipiridin-4-il)-9-(pirazin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-(6-fluoropiridin-3-il)-2-(2-metoxipiridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-(3-fluoropiridin-4-il)-2-(2-metoxipiridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 30 2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-(piridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-9-(2-metilpiridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(3-metoxifenil)-9-(tetrahidrofuran-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona,
 (R)-2-(3-metoxifenil)-9-(tetrahidrofuran-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 (S)-2-(3-metoxifenil)-9-(tetrahidrofuran-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 35 9-metoksi-2-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9,10-dimetoksi-2-(3-metoxifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-metoksi-2-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;

- 2-(4-isopropil-1H-imidazol-1-il)-9-metoxi-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-cloro-2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-yodo-2-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 1-(9-yodo-5-oxo-4,5,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2-il)-1H-imidazol-4-carbonitrilo;
- 5 2-(4-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-il)-9-yodo-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 1-(9-yodo-5-oxo-4,5,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2-il)-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo;
 2-(2,4-dimetil-1H-imidazol-1-il)-9-yodo-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 1-(9-yodo-5-oxo-4,5,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2-il)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo;
 2-(4-lobutil-1H-imidazol-1-il)-9-(1H-pirazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 10 2-(4-ciclobutil-1H-imidazol-1-il)-9-morfolino-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-9-(tiazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-isopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-isopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-etil-1H-imidazol-1-il)-9-(oxazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 15 2-(4-etil-1H-imidazol-1-il)-9-(furan-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-(2-metoxietil)-1H-imidazol-1-il)-9-(tiazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-9-(5-metil-tiazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-9-(pirimidin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-9-(piridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 20 2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-9-(piridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-(6-fluoropiridin-3-il)-2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-9-(tiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-9-(5-fluoropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-(6-fluoropiridin-3-il)-2-(4-(2-metoxietil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 25 2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-9-vinil-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-etil-1H-imidazol-1-il)-9-(4-fluorofenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(4-metiloxazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(5-metiloxazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-(oxazol-2-il)-1H-imidazol-1-il)-9-propil-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 30 9-etil-2-(4-isopropil-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-9-propil-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-ciclobutil-2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-ciclobutil-2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-ciclopropil-2-(3-(metoximetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 35 4-(6-fluoropiridin-3-il)-11-(4-isopropil-1H-imidazol-1-il)-5,6-dihidro-[1,4]diazepino[1,7-h][1,7]naftiridin-8(9H)-ona;
 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(6-fluoropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-ciclopropil-2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;

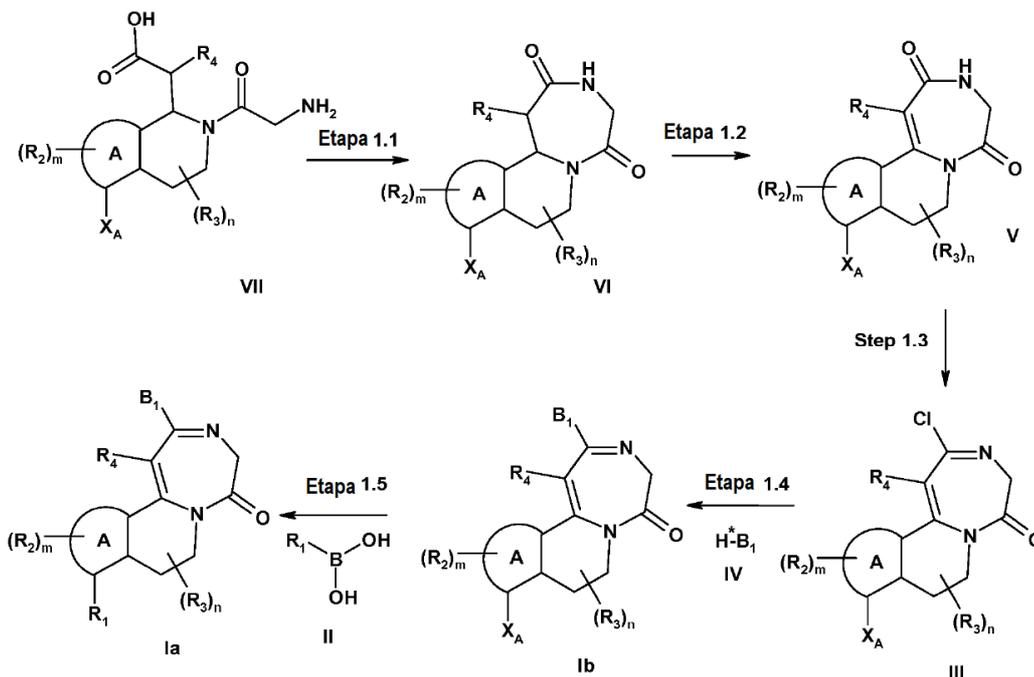
- 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(2-fluoropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-ciclobutil-1H-imidazol-1-il)-9-(2-fluoropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(2,6-difluoropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(isoxazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 5 2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-9-(tiazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(3-etil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-9-(6-fluoropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-9-(6-fluoropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(3-metilisotiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(oxazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 10 2-(4-etinil-1H-imidazol-1-il)-9-(tiazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-(2-fluoropiridin-3-il)-2-(4-(oxazol-2-il)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-1-metil-9-(3-metilisoxazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(2-metiloxazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(oxazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 15 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(6-fluoropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a][2,6]naftiridin-5(4H)-ona;
 2-(4-etil-1H-imidazol-1-il)-9-(tetrahidrofuran-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 (R)-2-(4-etil-1H-imidazol-1-il)-9-(tetrahidrofuran-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 (S)-2-(4-etil-1H-imidazol-1-il)-9-(tetrahidrofuran-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-(tert-butil)-1H-imidazol-1-il)-9-(tetrahidrofuran-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 20 (R)-2-(4-(tert-butil)-1H-imidazol-1-il)-9-(tetrahidrofuran-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 (S)-2-(4-(tert-butil)-1H-imidazol-1-il)-9-(tetrahidrofuran-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-etil-1H-imidazol-1-il)-9-(1-fluorociclobutil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-etil-1H-imidazol-1-il)-9-(3-fluorooxetan-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-etil-1H-imidazol-1-il)-9-(1-hidroxietil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 25 (R)-2-(4-etil-1H-imidazol-1-il)-9-(1-hidroxietil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 (S)-2-(4-etil-1H-imidazol-1-il)-9-(1-hidroxietil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-acetil-2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-acetil-2-(4-ciclobutil-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-(1-metoxietil)-1H-imidazol-1-il)-9-(prop-1-en-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 30 (R)-2-(4-(1-metoxietil)-1H-imidazol-1-il)-9-(prop-1-en-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 (S)-2-(4-(1-metoxietil)-1H-imidazol-1-il)-9-(prop-1-en-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-(ciclopent-1-en-1-il)-2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-9-(prop-1-en-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-ciclopropil-2-(4-(1-metoxietil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 35 (S)-9-ciclopropil-2-(4-(1-metoxietil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 (R)-9-ciclopropil-2-(4-(1-metoxietil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-ciclobutil-1H-imidazol-1-il)-9-propionil-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona; o

- 9-(tert-butil)-2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-9-(3-fluoropirazin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-9-(3-fluoropiridin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(tiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 5 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(2-metiltiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(pirazin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-9-(tiazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-(2-metoxietil)-1H-imidazol-1-il)-9-(tiazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-(etoximetil)-1H-imidazol-1-il)-9-(4-metiltiazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 10 2-(4-(etoximetil)-1H-imidazol-1-il)-9-(tiazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(4-fluoropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-ciclopropil-10-fluoro-2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-9-(2-metiloxazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 15 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(6-hidroxipiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(6-metoxipiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(1H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(2-fluoropirimidin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 20 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(2-fluoropiridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(3-ciclobutil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-9-(6-fluoropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-ciclopropil-12-fluoro-2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 (R)-9-ciclopropil-12-fluoro-2-(4-(1-metoxietil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-ciclopropil-11-fluoro-2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 25 9-ciclopropil-2-(4-(difluorometil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-ciclopropil-2-(4-(fluorometil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 (R)-9-ciclopropil-10-fluoro-2-(4-(1-metoxietil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 10-fluoro-9-(6-fluoropiridin-3-il)-2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-ciclopropil-10-fluoro-2-(3-(metoximetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 30 2-(3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-10-fluoro-9-(2-fluoropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 10-fluoro-9-(2-fluoropiridin-3-il)-2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 10-fluoro-9-(2-fluoropiridin-3-il)-2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 35 9-(6-fluoropiridin-3-il)-2-(4-(1-metoxiciclopropil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-9-(pirazin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-(6-fluoropiridin-3-il)-2-(4-(3-hidroxioxetan-3-il)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;

- 2-(3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-9-(2-metiloxazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 2-(4-ciclobutil-1H-imidazol-1-il)-9-(2-metiloxazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-9-(2-metiloxazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 9-ciclopropil-2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a][2,6]naftiridin-5(4H)-ona;
- 5 9-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a][2,6]naftiridin-5(4H)-ona;
- (R)-9-ciclopropil-2-(4-(1-metoxietil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a][2,6]naftiridin-5(4H)-ona;
- 9-ciclopropil-2-(4-(difluorometil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a][2,6]naftiridin-5(4H)-ona;
- 9-ciclopropil-2-(4-(oxazol-5-il)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 9-ciclopropil-2-(4-(isoxazol-5-il)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 10 9-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 9-ciclopropil-2-(4-metoxi-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 9-ciclopropil-2-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 9-ciclopropil-2-(4-(piridin-4-il)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 9-ciclopropil-2-(4-((trifluorometoxi)metil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 15 9-ciclopropil-2-(4-(1-hidroxiciclopropil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 9-ciclopropil-2-(4-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 9-ciclopropil-2-(4-(1-hidroxietil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 9-ciclopropil-2-(4-(ciclopropil(hidroxi)metil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 9-ciclopropil-2-(4-((trifluorometoxi)metil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 20 metil 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-oxo-4,5,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolina-9-carboxilato;
- 2-(3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-9-(5-fluoropiridin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 2-(3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-9-(6-fluoropiridin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 2-(3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-9-(4-fluoropiridin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 2-(3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-9-(5-fluoropirazin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 25 9-(5-fluoropirazin-2-il)-2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(5-fluoropirazin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 9-ciclopropil-2-(4-(1-fluorociclopropil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a][2,6]naftiridin-5(4H)-ona;
- 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(6-fluoropirazin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 30 9-isopropoxi-2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- o sales de estos compuestos.

En un aspecto adicional, se describe un procedimiento para la producción de compuestos de la fórmula Ia y Ib. Dichos compuestos se pueden obtener de acuerdo con el siguiente proceso como se describe en el esquema 1:

Esquema 1:



Etapa 1.1: Un compuesto de fórmula VI, en donde A, R_2 , m, R_3 , n y R_4 son como se define en la fórmula I, y X_A es halógeno, se puede obtener haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VII, en donde A, R_2 , m, R_3 , n y R_4 son como se define en la fórmula I, y X_A es halógeno, con anhídrido propilfosfónico, en presencia de una base adecuada, por ejemplo trietilamina, en presencia de un disolvente adecuado, por ejemplo diclorometano.

Etapa 1.2: Un compuesto de fórmula V, en donde A, R_2 , m, R_3 , n y R_4 son como se define en la fórmula I, y X_A es halógeno, se puede obtener oxidando el compuesto de fórmula VI con un agente oxidante, por ejemplo SeO_2 , en presencia de un disolvente adecuado, por ejemplo piridina.

Etapa 1.3: Un compuesto de fórmula III, en donde A, R_2 , m, R_3 , n y R_4 son como se define en la fórmula I, y X_A es halógeno, se puede obtener clorando el compuesto de fórmula V con un agente de cloración, por ejemplo $POCl_3$, en presencia de un disolvente adecuado, por ejemplo 1,2-dicloroetano.

Etapa 1.4: Un compuesto de fórmula Ib, en donde A, R_2 , m, R_3 , n y R_4 son como se define en la fórmula I, X_A es halógeno y B_1 es un sistema de anillos aromáticos de cinco miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, en donde el sistema de anillo puede estar unido a través de un átomo de nitrógeno, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido a su vez una o más veces por R_7 , cada R_7 independientemente como se define en la fórmula I, puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula III con un compuesto de fórmula IV, en la que B_1 es un sistema de anillo aromático de cinco miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, en donde el sistema de anillo está unido al hidrógeno marcado con un asterisco a través de un átomo de nitrógeno y en donde el sistema de anillo se puede sustituir una vez o más de una vez por R_7 , cada R_7 es independientemente como se define en la fórmula I, en presencia de un disolvente adecuado, por ejemplo, 1,2-dicloroetano.

Etapa 1.5: Un compuesto de fórmula Ia, en la que A, R_2 , m, R_3 , n y R_4 son como se definen en la fórmula I, R_1 es alquilo C₁₋₆; halogenoalquilo C₁₋₆; cianoalquilo C₁₋₆; carboxialquilo C₁₋₆; hidroxialquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; alquilcarbonil C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; alcoxicarbonil C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₄-carboniloxi-alquilo C₁₋₆; aminoalquilo C₁₋₆; alquilamino C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; di(alquil C₁₋₄) amino-alquilo C₁₋₆; aminocarbonil-alquilo C₁₋₆; alquilaminocarbonil C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; di(alquil C₁₋₄) aminocarbonil-alquilo C₁₋₆; alquil C₁₋₄ carbonilamino-alquilo C₁₋₆; alquilaminosulfonil C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; di(alquil C₁₋₄) aminosulfonil-alquilo C₁₋₆; alqueno C₁₋₆; halogenoalqueno C₂₋₆; alquino C₂₋₆; halogenoalquino C₂₋₆; o un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado no aromático y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillos está unido a través de un átomo de carbono, y en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R_6 ; cada R_6 es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o halogenoalcoxi C₁₋₄; o dos R_6 en el mismo átomo del anillo son ambos oxo; y B_1 es un sistema de anillo aromático de cinco miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, en donde el sistema de anillo está unido a través de un átomo de nitrógeno y en donde el sistema

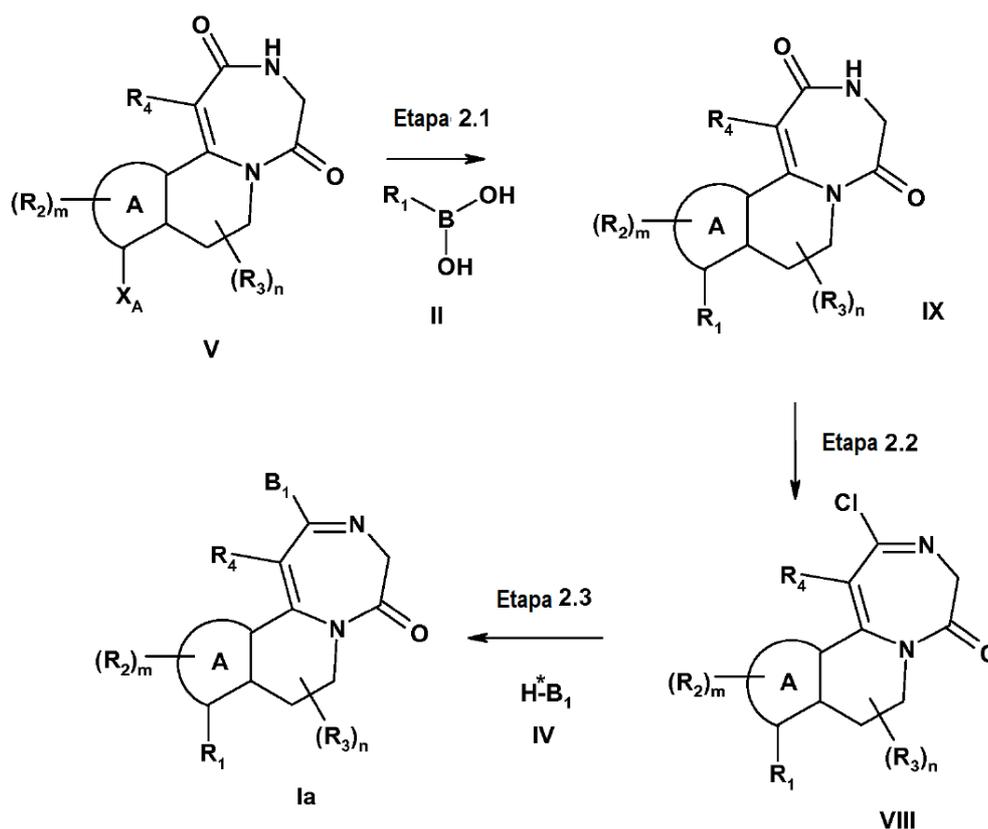
de anillo puede ser sustituido una o más veces por R₇, cada R₇ independientemente es como se define en la fórmula I,

se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto de fórmula Ib con un compuesto de fórmula II,

- 5 en donde R₁ es alquilo C₁₋₆; halogenoalquilo C₁₋₆; cianoalquilo C₁₋₆; carboxialquilo C₁₋₄; hidroxialquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₄ carbonil-alquilo C₁₋₆; alcoxicarbonil C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₄-carboniloxi-alquilo C₁₋₆; aminoalquilo C₁₋₆; alquilamino C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; di(alquil C₁₋₄)amino-alquilo C₁₋₄; aminocarbonil-alquilo C₁₋₆; alquilaminocarbonilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; di(alquil C₁₋₄)aminocarbonil-alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₄ carbonilamino-alquilo C₁₋₆; alquilaminosulfonil C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; di(alquil C₁₋₄)aminosulfonil-alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; halogenoalqueno C₂₋₆; alquino C₂₋₆; halogenoalquino C₂₋₆; o un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado no aromático y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillos está unido a través de un átomo de carbono, y en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₆; cada R₆ es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o halogenoalcoxi C₁₋₄; o dos R₆ en el mismo átomo del anillo son ambos oxo,
- 10 en presencia de un catalizador, por ejemplo Pd(PPh)₃, en presencia de una base adecuada, por ejemplo Na₂CO₃, en presencia de un disolvente adecuado, por ejemplo 1,2-dimetoxietano.

En un aspecto adicional, se describe un proceso para la producción de compuestos de la fórmula Ia. Dichos compuestos se pueden obtener de acuerdo con el siguiente proceso como se describe en el esquema 2:

Esquema 2:



20

Etapa 2.1: Un compuesto de fórmula IX, en la cual

A, R₂, m, R₃, n y R₄ son como se definen en la fórmula I, y

R₁ es alquilo C₁₋₆; halogenoalquilo C₁₋₆; cianoalquilo C₁₋₆; carboxialquilo C₁₋₆; hidroxialquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; alquilcarbonil C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; alcoxycarbonil C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; alquil carboniloxi-alquilo C₁₋₆; aminoalquilo C₁₋₆; alquilamino C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; di(alquil C₁₋₄)amino-alquilo C₁₋₆; aminocarbonil-alquilo C₁₋₆; alquilaminocarbonilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; di(alquil C₁₋₄)aminocarbonil-alquilo C₁₋₆; alquilcarbonilamino C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; alquilaminosulfonil C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; di(alquil C₁₋₄)aminosulfonil-alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; halogenoalquenilo C₂₋₆; alquinilo C₂₋₆; halogenoalquinilo C₂₋₆; o un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado no aromático y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillos está unido a través de un átomo de carbono, y en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₆; cada R₆ es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o halogenoalcoxi C₁₋₄; o dos R₆ en el mismo átomo de anillo son ambos oxo,

pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula V, en donde A, R₂, m, R₃, n y R₄ son como se define en la fórmula I, y X_A es halógeno,

con un compuesto de fórmula II, en la que R₁ es alquilo C₁₋₆; halogenoalquilo C₁₋₆; cianoalquilo C₁₋₆; carboxialquilo C₁₋₆; hidroxialquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; alquilcarbonil C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; alcoxycarbonil C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; alquilcarboniloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; aminoalquilo C₁₋₆; alquilamino C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; di(alquil C₁₋₄)amino-alquilo C₁₋₆; aminocarbonil-alquilo C₁₋₆; alquilaminocarbonilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; di(alquil C₁₋₄)aminocarbonil-alquilo C₁₋₆; alquilcarbonilamino C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; alquilaminosulfonil C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; di(alquil C₁₋₄)aminosulfonil-alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; halogenoalquenilo C₂₋₆; alquinilo C₂₋₆; halogenoalquinilo C₂₋₆; o un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado no aromático y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillos está unido a través de un átomo de carbono, y en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₆; cada R₆ es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o halogenoalcoxi C₁₋₄; o dos R₆ en el mismo átomo del anillo son ambos oxo, en presencia de un catalizador, por ejemplo Pd(PPh)₃, en presencia de una base adecuada, por ejemplo Na₂CO₃, en presencia de un disolvente adecuado, por ejemplo 1,2-dimetoxietano.

Etapa 2.2: Un compuesto de fórmula VIII, en la cual

A, R₂, m, R₃, n y R₄ son como se define en la fórmula I, X_A es halógeno, y R₁ es alquilo C₁₋₆; halogenoalquilo C₁₋₆; cianoalquilo C₁₋₆; carboxialquilo C₁₋₆; hidroxialquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; alquilcarbonil C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; alcoxycarbonil C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; alquilcarboniloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; aminoalquilo C₁₋₆; alquilamino C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; di(alquil C₁₋₄)amino-alquilo C₁₋₆; aminocarbonil-alquilo C₁₋₆; alquilaminocarbonilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; di(alquil C₁₋₄)aminocarbonil-alquilo C₁₋₆; alquilcarbonilamino C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; alquilaminosulfonil C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; di(alquil C₁₋₄)aminosulfonil-alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; halogenoalquenilo C₂₋₆; alquinilo C₂₋₆; halogenoalquinilo C₂₋₆; o un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado no aromático y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillos está unido a través de un átomo de carbono, y en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₆; cada R₆ es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o halogenoalcoxi C₁₋₄; o dos R₆ en el mismo átomo del anillo son ambos oxo,

se puede obtener clorando el compuesto de fórmula IX con un agente de cloración, por ejemplo, POCl₃, en presencia de un disolvente adecuado, por ejemplo 1,2-dicloroetano.

Etapa 2.3: Un compuesto de fórmula Ia, en la cual

A, R₂, m, R₃, n y R₄ son como se definen en la fórmula I, R₁ es alquilo C₁₋₆; halogenoalquilo C₁₋₆; cianoalquilo C₁₋₆; carboxialquilo C₁₋₆; hidroxialquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; alquilcarbonil C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; alcoxycarbonil C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; alquilcarboniloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; aminoalquilo C₁₋₆; alquilamino C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; di(alquil C₁₋₄)amino-alquilo C₁₋₆; aminocarbonil-alquilo C₁₋₆; alquilaminocarbonilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; di(alquil C₁₋₄)aminocarbonil-alquilo C₁₋₆; alquilcarbonilamino C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; alquilaminosulfonil C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; di(alquil C₁₋₄)aminosulfonil-alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; halogenoalquenilo C₂₋₆; alquinilo C₂₋₆; halogenoalquinilo C₂₋₆; o un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado no aromático y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillos está unido a través de un átomo de carbono, y en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₆; cada R₆ es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o halogenoalcoxi C₁₋₄; o dos R₆ en el mismo átomo del anillo son ambos oxo; y B₁ es un sistema de anillo aromático de cinco miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, en donde el sistema de anillo está unido a través de un átomo de nitrógeno y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una o más veces por R₇, cada R₇ independientemente es como se define en la fórmula I, se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto de fórmula VIII con un compuesto de fórmula IV, en donde B₁ es un sistema de anillo aromático de cinco miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, en donde el sistema de anillo está obligado a el hidrógeno marcado con un asterisco a través de un átomo de nitrógeno, y en donde el sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de

una vez por R_7 , cada R_7 independientemente es como se define en la fórmula I, en presencia de un disolvente adecuado, por ejemplo 1,2-dicloroetano.

5 Otros compuestos de fórmula I o sus precursores pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula Ia y Ib o sus precursores (por ejemplo, compuestos de fórmulas III) -preparados como se describe según el esquema 1 o esquema 2- por reducción, oxidación y/u otra funcionalización de compuestos resultantes y/o mediante escisión de cualquier grupo protector opcionalmente presente, y de recuperar el compuesto de la fórmula I que se puede obtener de esta manera. Los compuestos de la fórmula I también se pueden preparar mediante procesos convencionales adicionales, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos, procesos que se describen posteriormente.

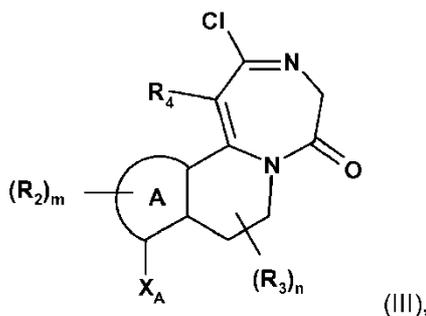
10 Las reacciones pueden efectuarse de acuerdo con métodos convencionales, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos.

El tratamiento de las mezclas de reacción y la purificación de los compuestos así obtenibles se puede llevar a cabo de acuerdo con procedimientos conocidos.

Las sales de adición ácida se pueden producir a partir de las bases libres de manera conocida, y viceversa.

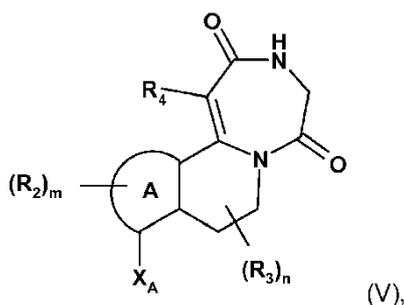
15 Los materiales de partida, por ejemplo los compuestos de las fórmulas VII, IV y II, son conocidos o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos convencionales a partir de compuestos conocidos, por ejemplo como se describe en los Ejemplos.

En un aspecto adicional, la invención también proporciona un nuevo compuesto de fórmula III



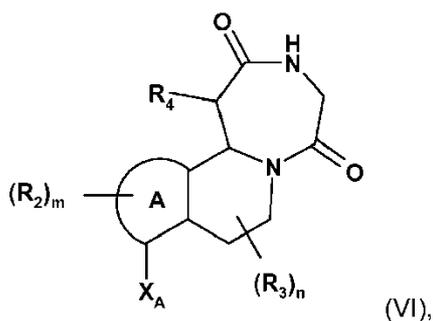
o una sal del mismo, en donde A, R_2 , m, R_3 , n y R_4 son como se define en la fórmula I, y X_A es halógeno.

20 En un aspecto adicional, la invención también proporciona un nuevo compuesto de fórmula V



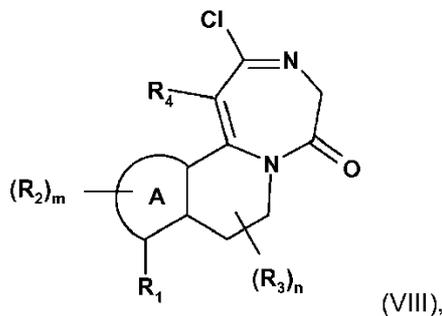
o una sal del mismo, en donde A, R_2 , m, R_3 , n y R_4 son como se define en la fórmula I, y X_A es halógeno.

En un aspecto adicional, la invención también proporciona un nuevo compuesto de fórmula VI



o una sal del mismo, en donde A, R₂, m, R₃, n y R₄ son como se define en la fórmula I, y X_A es halógeno.

En un aspecto adicional, la invención también proporciona un nuevo compuesto de fórmula VIII

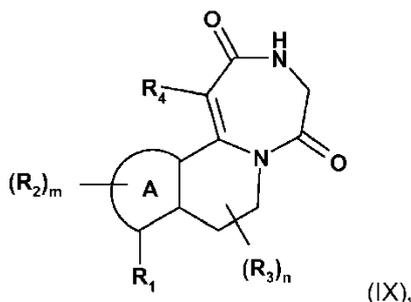


5 o una sal del mismo, en donde A, R₂, m, R₃, n y R₄ son como se define en la fórmula I, y R₁ es alquilo C₁₋₆; halogenoalquilo C₁₋₆; cianoalquilo C₁₋₆; carboxialquilo C₁₋₆; hidroxialquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; alquilcarbonil C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; alcoxycarbonil C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; alquilcarboniloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; aminoalquilo C₁₋₆; alquilamino C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; di(alquil C₁₋₄)amino-alquilo C₁₋₆; aminocarbonil-alquilo C₁₋₆; alquilaminocarbonilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄; di(alquil C₁₋₄)aminocarbonil-alquilo C₁₋₆; alquilcarbonilamino C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; alquilaminosulfonil C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; di(alquil C₁₋₄)aminosulfonil-alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; halogenoalqueno C₂₋₆; alquino C₂₋₆; halogenoalquino C₂₋₆; o un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado no aromático y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillos está unido a través de un átomo de carbono, y en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₆; cada R₆ es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o halogenoalcoxi C₁₋₄; o dos R₆ en el mismo átomo del anillo son ambos oxo.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula VIII, en donde A, R₂, m, R₃, n y R₄ son como se definen en la fórmula I, y R₁ es -X₂-B₂, en donde X₂ es un enlace; y B₂ es cicloalquilo C₃₋₆ que puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₆;

20 o B₂ es un sistema de anillo aromático de cinco a seis miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde el sistema de anillo está unido a través de un átomo de carbono; y en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₆; cada R₆ es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o halogenoalcoxi C₁₋₄.

En un aspecto adicional, la invención también proporciona un nuevo compuesto de fórmula IX



25 o una sal del mismo, en donde A, R₂, m, R₃, n y R₄ son como se define en la fórmula I, y R₁ es alquilo C₁₋₆; halogenoalquilo C₁₋₆; cianoalquilo C₁₋₆; carboxialquilo C₁₋₆; hidroxialquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; alquilcarbonil C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; alcoxycarbonil C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; alquilcarboniloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; aminoalquilo C₁₋₆; alquilamino C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; di(alquil C₁₋₄)amino-alquilo C₁₋₆; aminocarbonil-alquilo C₁₋₆; alquilaminocarbonilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; di(alquil C₁₋₄)aminocarbonil-alquilo C₁₋₆; alquilcarbonilamino C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; alquilaminosulfonil C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; di(alquil C₁₋₄)aminosulfonil-alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; halogenoalqueno C₂₋₆; alquino C₂₋₆; halogenoalquino C₂₋₆; o un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado no aromático y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillos está unido a través de un átomo de carbono, y en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₆; cada R₆ es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o halogenoalcoxi C₁₋₄; o dos R₆ en el mismo átomo del anillo son ambos oxo.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula IX, en donde A, R₂, m, R₃, n y R₄ son como se definen en la fórmula I, y R₁ es -X₂-B₂, en donde X₂ es un enlace; y B₂ es cicloalquilo C₃₋₆ que puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₆;

5 o B₂ es un sistema de anillo aromático de cinco a seis miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde el sistema de anillo está unido a través de un átomo de carbono; y en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₆; cada R₆ es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o halogenoalcoxi C₁₋₄.

10 En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede formularse para rutas particulares de administración tales como administración oral, administración parenteral y administración rectal, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar en una forma sólida que incluye cápsulas, tabletas, píldoras, gránulos, polvos o supositorios, o en forma líquida incluyendo soluciones, suspensiones o emulsiones. Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes convencionales, agentes lubricantes o agentes reguladores, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes y reguladores, etc.

15 Típicamente, las composiciones farmacéuticas son tabletas y cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con

a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

20 b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para tabletas también

c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si es deseado

d) disgregantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido alginico o su sal de sodio o mezclas efervescentes; y/o

e) absorbentes, colorantes, aromatizantes y edulcorantes.

25 Los comprimidos pueden estar recubiertos con una película o con recubrimiento entérico de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica.

Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención en forma de tabletas, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, saborizantes, colorantes y conservantes para proporcionar preparados farmacéuticamente elegantes y paladeables. Los comprimidos contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de tabletas. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegración, por ejemplo, almidón de maíz o ácido alginico; aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos no son recubiertos o son recubiertos por técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, proporcionan una acción sostenida durante un período más prolongado. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

45 Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se preparan ventajosamente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones pueden esterilizarse y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de soluciones, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente 0.1-75%, o contienen aproximadamente 1-50%, del ingrediente activo.

50 Las composiciones adecuadas para la aplicación transdérmica incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención con vehículo. Los vehículos incluyen disolventes absorbibles farmacológicamente aceptables para ayudar al paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en forma de un vendaje que comprende un miembro de respaldo, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos,

55

opcionalmente una barrera que controla la velocidad para liberar el compuesto de la piel del huésped a una frecuencia controlada y predeterminada durante un periodo prolongado de tiempo, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

5 Las composiciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones pulverizables, por ejemplo, para la administración mediante aerosol o similar. Dichos sistemas de administración tópica serán en particular apropiados para la aplicación dérmica, por ejemplo, para el tratamiento de cáncer de piel, por ejemplo, para uso profiláctico en cremas solares, lociones, aerosoles y similares. Por lo tanto, son particularmente adecuados para su uso en formulaciones tópicas, incluidas las cosméticas, bien conocidas en la técnica. Tales pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, reguladores y conservantes.

10 Como se usa en el presente documento, una aplicación tópica también puede pertenecer a una aplicación de inhalación o intranasal. Se suministran convenientemente en forma de un polvo seco (solo, como una mezcla, por ejemplo, una mezcla seca con lactosa, o una partícula de un componente mixto, por ejemplo, con fosfolípidos) de un inhalador de polvo seco o una presentación en aerosol de un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado.

15 La invención proporciona además composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación que comprenden los compuestos de la invención como ingredientes activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos.

20 Las composiciones farmacéuticas anhidras y las formas de dosificación de la invención se pueden preparar usando ingredientes anhidros o que contienen poca humedad y condiciones de baja humectación o baja humedad. Una composición farmacéutica anhidra se puede preparar y almacenar de manera que se mantenga su naturaleza anhidra. De acuerdo con esto, las composiciones anhidras se envasan preferiblemente usando materiales que se sabe que previenen la exposición al agua de manera que se pueden incluir en kits de formulación adecuados. Ejemplos de envases adecuados incluyen, pero no se limitan a, láminas herméticamente selladas, plásticos, recipientes de dosis unitaria (por ejemplo, viales), envases de blíster y paquetes de tiras.

25 La invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad a la que se descompondrá el compuesto de la invención como ingrediente activo. Dichos agentes, a los que se hace referencia en este documento como "estabilizantes", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, reguladores de pH o reguladores de sal, etc.

30 Como se usa en el presente documento, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensioactivos, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes de retardo de la absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizadores de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, edulcorantes, aromatizantes, colorantes, tales como materiales y combinaciones de los mismos, como conocerá un experto en la materia (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a Ed. Mack Printing Company, 1990, págs. 1289-1329). Excepto en la medida en que cualquier vehículo convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

35 Los compuestos de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos exhiben propiedades farmacológicas valiosas y, por lo tanto, son útiles como productos farmacéuticos.

40 Además, los compuestos de fórmula I pueden ser útiles para investigar mGluR5, por ejemplo como compuestos herramienta.

45 En particular, los compuestos de fórmula I exhiben una acción antagonista en el receptor de glutamato metabotrópico 5 humano (mGluR5 humano). Esto puede determinarse in vitro, por ejemplo, en mGluR5 humano recombinante, usando diferentes procedimientos como, por ejemplo, medición de la inhibición de la elevación inducida por agonista de la concentración de Ca²⁺ intracelular de acuerdo con L. P. Daggett et al., Neuropharm. Vol. 34, páginas 871-886 (1995), P. J. Flor et al., J. Neurochem. Vol. 67, páginas 58-63 (1996) o por determinación de la medida en que se inhibe la elevación inducida por el agonista del recambio de fosfato de inositol como lo describe T. Knoepfel et al., Eur. J. Pharmacol. Vol. 288, páginas 389-392 (1994), L. P. Daggett et al., Neuropharm. Vol. 67, páginas 58-63 (1996) y referencias citadas en este documento. El aislamiento y la expresión de los subtipos mGluR humanos se describen en la Patente de los Estados Unidos No. 5,521,297.

50 Los compuestos seleccionados de fórmula (I) muestran valores IC₅₀ para la inhibición la elevación inducida por el agonista (por ejemplo, glutamato o quisqualato) de la concentración de Ca²⁺ intracelular o la recuperación de fosfato de inositol inducida por el agonista (por ejemplo, glutamato o quisqualato) recambio, medido en células recombinantes que expresan hmGluR5a de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 10 μM.

55 Los compuestos preferidos de fórmula (I) muestran una inhibición de dicha recuperación de fosfato de inositol en células recombinantes que expresan hmGluR5a de al menos 1 μM.

Otros compuestos preferidos de fórmula (I) muestran un valor IC₅₀ de dicha recuperación de fosfato de inositol en células recombinantes que expresan hmGluR5a de al menos 500 nM.

Otros compuestos preferidos de fórmula (I) muestran un valor IC₅₀ de dicha recuperación de fosfato de inositol en células recombinantes que expresan hmGluR5a de al menos 250 nM.

- 5 Otros compuestos preferidos de fórmula (I) muestran un valor IC₅₀ de dicha recuperación de fosfato de inositol en células recombinantes que expresan hmGluR5a de al menos 100 nM.

Los compuestos de la invención pueden, por lo tanto, ser útiles en la prevención, tratamiento o retraso de la progresión de trastornos asociados con irregularidades en la transmisión de señal glutamatérgica, del tracto gastrointestinal y urinario y de trastornos del sistema nervioso mediados total o parcialmente por mGluR5.

- 10 Los trastornos asociados con irregularidades de la transmisión de señales glutamatérgicas son, por ejemplo, epileptogénesis incluyendo protección neuronal después del estado epiléptico, isquemias cerebrales, especialmente isquemias agudas, enfermedades isquémicas del ojo, espasmos musculares tales como espasticidad local o general, trastornos de la piel, trastornos de la obesidad y, en particular, convulsiones o dolor.

- 15 Los trastornos del tracto gastrointestinal incluyen enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE), trastornos gastrointestinales funcionales e íleo postoperatorio.

- 20 Los trastornos gastrointestinales funcionales (FGID) se definen como afecciones crónicas o recurrentes asociadas con síntomas abdominales sin causa orgánica que utilizan medidas de diagnóstico convencionales. Un síntoma cardinal presente en muchos FGID es dolor visceral y/o malestar. Los FGID incluyen dispepsia funcional (FD), pirosis funcional (un subconjunto de ERGE), síndrome del intestino irritable (SII), distensión funcional, diarrea funcional, estreñimiento crónico, trastornos funcionales de las vías biliares y otras afecciones según Gut 1999; Vol. 45 Suppl. II. Un trastorno de particular interés es la ERGE.

El íleo postoperatorio se define como la falla del pasaje abdominal de los contenidos intestinales debido a la alteración transitoria de la motilidad GI después de una cirugía abdominal.

- 25 Los trastornos del tracto urinario comprenden afecciones asociadas con trastornos funcionales y/o molestias/dolor del tracto urinario. Ejemplos de trastornos del tracto urinario incluyen, pero no se limitan a, incontinencia, hiperplasia prostática benigna, prostatitis, hiperreflexia del detrusor, obstrucción de salida, frecuencia urinaria, nicturia, urgencia urinaria, vejiga hiperactiva (OAB), hipersensibilidad pélvica, incontinencia de urgencia, uretritis, prostatodinia, cistitis, hipersensibilidad de la vejiga idiopática y similares. La OAB es un síndrome caracterizado por urgencia, con o sin incontinencia urinaria, y generalmente con mayor frecuencia miccional y nocturia.

- 30 Los trastornos del sistema nervioso mediados total o parcialmente por mGluR5 son, por ejemplo, procesos degenerativos crónicos, traumáticos y crónicos del sistema nervioso, tales como la enfermedad de Parkinson, disquinesia de Parkinson (por ejemplo, disquinesia inducida por L-dopa), disquinesias inducidas por neurolepticos (por ejemplo disquinesia tardía), trastornos de Tic, síndrome de Tourette, síndrome de piernas inquietas, síndromes de movimiento de extremidades periódicas, demencia senil, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple y síndrome de X frágil, trastornos relacionados con sustancias, enfermedades psiquiátricas como esquizofrenia, trastornos afectivos y de ansiedad, trastornos por déficit de atención y disfunción cognitiva asociados con estos y otros trastornos del SNC. Los trastornos relacionados con sustancias incluyen el abuso de sustancias, la dependencia de sustancias y los trastornos por abstinencia de sustancias, por ejemplo abstinencia de nicotina. Los trastornos de ansiedad incluyen trastorno de pánico, fobias sociales y específicas, ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo (TOC), trastorno de estrés posttraumático (TEPT) y trastorno de ansiedad generalizada (TAG). Los trastornos afectivos incluyen depresión (depresión mayor, distimia, trastornos depresivos NOS) y trastornos bipolares (trastornos bipolares I y II). La disfunción cognitiva asociada con estos y otros trastornos del SNC incluye déficits y anomalías en la atención y la vigilancia, las funciones ejecutivas y la memoria (por ejemplo, la memoria de trabajo y la memoria episódica). Otros trastornos que están mediados total o parcialmente por mGluR5 son dolor y picazón.

Un trastorno de particular interés es la disquinesia inducida por L-dopa en la enfermedad de Parkinson.

- 50 Los compuestos de la invención, especialmente los compuestos como se definen en el grupo P en la Realización 8, son útiles en el tratamiento, prevención o retraso de la progresión de disquinesias en la enfermedad de Parkinson, especialmente disquinesia inducida por L-dopa en la enfermedad de Parkinson. La disquinesia en la enfermedad de Parkinson a menudo, aunque no exclusivamente, se produce como un efecto secundario del tratamiento de la enfermedad de Parkinson con levodopa (L-dopa), un precursor de la dopamina. Las características de dicha disquinesia incluyen daño motor, por ejemplo la aparición de movimientos involuntarios lentos y descoordinados, temblores, rigidez y problemas para caminar. Los pacientes tratados con L-dopa a menudo tienen síntomas reducidos de la enfermedad de Parkinson, pero experimentan dificultades crecientes para permanecer de pie o incluso sentados.
- 55 Después del uso prolongado de L-dopa, la mayoría de los pacientes desarrollan disquinesia.

- 5 La disquinesia puede ocurrir en cualquier momento durante el ciclo de tratamiento con L-dopa. En una realización, los compuestos de la invención son para uso en el tratamiento de la disquinesia que se produce en el momento de las concentraciones plasmáticas máximas de L-dopa en el paciente. En una realización, los compuestos de la invención son para uso en el tratamiento de disquinesia que ocurre cuando las concentraciones en plasma de L-dopa en un paciente aumentan o disminuyen (disquinesia difásica).
- La disquinesia también puede desarrollarse en pacientes con enfermedad de Parkinson que no toman L-dopa. En una realización, los compuestos de la invención son para el tratamiento de disquinesia de Parkinson no inducida por L-dopa.
- 10 El tratamiento con un compuesto de la invención, especialmente con un compuesto como se define en el grupo P, puede comprender una reducción en las características asociadas con la disquinesia de Parkinson, que incluye, por ejemplo, aunque sin limitación, una reducción en la escala de movimientos involuntarios, una reducción en el número de movimientos involuntarios, una mejora en la capacidad de llevar a cabo tareas normales, una mejor capacidad para caminar, un mayor período de tiempo entre los episodios de disquinesia.
- 15 En el caso del tratamiento profiláctico, los compuestos de la invención, especialmente los compuestos como se definen en el grupo P pueden usarse para retrasar o prevenir la aparición de disquinesia de Parkinson.
- 20 Para las indicaciones mencionadas anteriormente (las afecciones y trastornos), la dosificación apropiada variará dependiendo de, por ejemplo, el compuesto empleado, el anfitrión, el modo de administración y la naturaleza y gravedad de la afección que se trata. Sin embargo, en general, se indica que los resultados satisfactorios en animales se obtienen a una dosis diaria de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, por ejemplo 1 mg/kg. En mamíferos más grandes, por ejemplo, humanos, una dosificación diaria indicada está en el intervalo de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 400 mg, lo más preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mg del compuesto de la invención administrado convenientemente, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día.
- 25 Para su uso de acuerdo con la invención, un compuesto de la invención, especialmente un compuesto como se define en el grupo P, se puede administrar como un único agente activo o en combinación con otros agentes activos, de cualquier manera, habitual, por ejemplo, oralmente, por ejemplo, en forma de comprimidos o cápsulas, o parenteralmente, por ejemplo en forma de soluciones o suspensiones para inyección. Una combinación que comprende un compuesto de la invención y otro agente activo se denominará "combinación de la invención".
- 30 En el caso de la disquinesia de Parkinson inducida por L-dopa, el compuesto de la invención, especialmente siendo un compuesto como se define en el grupo P, se combinará con L-dopa y opcionalmente con al menos un agente activo seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de la dopa descarboxilasa, un inhibidor de la catecol-O-metil transferasa, un agonista de la dopamina, un inhibidor de la monoaminoxidasa B, un fármaco adrenérgico, un fármaco para trastornos obstruidos de las vías respiratorias, un agente bloqueador beta, un antagonista alfa-adrenorreceptor, antagonista de angiotensina II, un anticolinérgico, un anticolinesterásico, un antidepresivo, un agente antiinflamatorio, un agente antirreumático, un agente antimigrañoso, un ansiolítico, un barbitúrico, un derivado de barbitúricos, un alcaloide de belladona, una amina terciaria y un derivado de benzotiazepina.
- 35 Inhibidores de la dopa descarboxilasa son, por ejemplo, carbidopa o benserazida. Los inhibidores de la catecol-O-metil transferasa son, por ejemplo, tolcapone o entacapona. Agonistas de dopamina son, por ejemplo, bromocriptina, pergolida, pramipexol, ropinirol, cabergolina, apomorfina o lisurida.
- 40 Inhibidores de monoaminoxidasa B son, por ejemplo, selegilina, rasagilina.
- Fármacos adrenérgicos y/o fármacos para trastornos obstruidos de las vías respiratorias son, por ejemplo, Budesonida con fumarato de formoterol, Combivent, ácido Sertide o Salbutamol.
- 45 Agentes bloqueadores beta son, por ejemplo, Acebutolol, Acebutolol hidrocloreto, Atenolol, Betaxolol, Betaxolol hidrocloreto, Bisoprolol, Bisoprolol fumarato, Bisoprolol hemifumarato, Carvedilol, Cosopt, Levobunolol hidrocloreto, Metoprolol, Metoprolol succinato, Metoprolol tartrato, Propranolol, Propranolol hidrocloreto, Sotalol, Sotalol hidrocloreto, Tenoretic, Timolol, Timolol maleato o Timpilo.
- Antagonistas alfa-adrenérgicos son, por ejemplo, alfuzosina, hidrocloreto de alfuzosina, doxazosina, doxazosina mesilato, tamsulosina, hidrocloreto de tamsulosina, terazosina o Terazosin clorhidrato.
- 50 Antagonistas de la angiotensina II son, por ejemplo, Candesartán cilexetil, Irbesartán, Losartán, Losartán potásico, Olmesartan medoxomil, Telmisartan o Valsartan.
- Combinaciones de antagonistas de angiotensina II son, por ejemplo, Bloopress plus, Co-diovan, Hyzaar o Karvea hct.
- Anticolinérgicos son, por ejemplo, bromuro de Ibratropium o bromuro de tiotropio.
- Anticolinesterasas son, por ejemplo, hidrocloreto de donepezilo.

Antidepresivos son, por ejemplo, Amitriptilina, hidrocloreto de amitriptilina, clorhidrato de bupropion, citalopram, hidrobromuro de citalopram, ciclobenzaprina, hidrocloreto de ciclobenzaprina, escitalopram, oxalato de escitalopram, fluoxetina, maleato de fluvoxamina, hidrocloreto de imipramina, mirtazapina, paroxetina, hidrocloreto de paroxetina, sertralina, hidrocloreto de sertralina, trazodona, hidrocloreto de trazodona, venlafaxina o hidrocloreto de venlafaxina.

- 5 Antiepilépticos son, por ejemplo, carbamazepina, clonazepam, gabapentina, fenobarbital, fenitoína, pregabalina o topiramato.

- 10 Agentes anti-inflamatorios y/o anti-reumáticas son, por ejemplo, betametasona, valerato de betametasona, cortisona, acetato de cortisona, desonida, diclofenaco, diclofenaco sódico, flurbiprofeno, hidrocortisona, indometacina, ácido salicílico, triamcinolona acetónido, aceclofenaco, Aflexa, Arthrotec, Carbager-plus, celecoxib, glucosamina, sulfato de glucosamina, glucosamina con condroitina, ibuprofeno, ketoprofeno, meloxicam, naproxeno, naproxeno de sodio, nimesulida, Osteo bi-flex o Sulindac.

Preparaciones antimigraña son, por ejemplo, hidrocloreto de naratriptán, rizatriptán o sumatriptán.

Ansiolíticos son, por ejemplo, Alprazolam, Bromazepam, Clonazepam, Clorazepato dipotásico, Diazepam, Etil loflazepato, Hidroxizina, Hidroxizina hidrocloreto, Lorazepam, Oxazepam o Tetrazepam.

- 15 Barbituratos y/o derivados de barbituratos son, por ejemplo, fenobarbital o fenobarbital. Alcaloides de belladona y/o aminas terciarias son, por ejemplo, Hiosciamina sulfato. Derivados de benzodiazepina y fármacos relacionados son, por ejemplo, Alprazolam, Bromazepam, Clonazepam, Clorazepato dipotásico, Diazepam, Etil loflazepato, Lorazepam, Lormetazepam, Oxazepam, Temazepam, Tetrazepam, Triazolam, Eszopiclona, Zolpidem, Zolpidem tartrato o Zopiclone.

- 20 Derivados de benzotiazepina son, por ejemplo, Diltiazem o hidrocloreto de Diltiazem.

En una realización de la invención, se usa una combinación específica de la invención. Dicha combinación comprende:

Un compuesto de la invención, especialmente un compuesto como se define en el grupo P; y L-dopa.

En una realización de la invención, se usa una combinación específica de la invención. Dicha combinación comprende:

Un compuesto de la invención, especialmente un compuesto como se define en el grupo P; L-dopa; y

- 25 al menos un agente activo seleccionado del grupo que consiste en:

carbidopa, benserazida, tolcapone, entacapona, bromocriptina, pergolida, pramipexol, ropinirol, cabergolina, apomorfina, lisurida, selegilina, rasagilina, budesonida con fumarato de formoterol, Combivent, ácido Sertide, salbutamol, acebutolol, hidrocloreto de acebutolol, atenolol, betaxolol, hidrocloreto de betaxolol, Bisoprolol, Bisoprolol fumarato, Bisoprolol hemifumarato, Carvedilol, Cosopt, Levobunolol hidrocloreto, Metoprolol, Metoprolol succinato, Metoprolol tartrato, Propranolol, Propranolol hidrocloreto, Sotalol, Sotalol clorhidrato, Tenoretic, Timolol, Timolol maleato, Timpilo, Alfuzosin, Alfuzosin hidrocloreto, Doxazosin, Doxazosin mesilato, tamsulosina, hidrocloreto de tamsulosina, terazosina, clorhidrato de terazosina, candesartán cilexetilo, irbesartán, losartan, potasio losartán, Olmesartan medoxomil, telmisartán, valsartán, Blopress plus, co-diován, hibridar, hct Karvea, bromuro de marcapasco, bromuro de tiotropio, hidrocloreto de donepezilo, Amitriptilina, clorhidrato de amitriptilina, Bupropion hidrocloreto, Citalopram, Citalopram hidrobromide, Ciclobenzaprina, Ciclobenzaprina hidrocloreto, Escitalopram, Escitalopram oxalato, Fluoxetina, Fluvoxamina maleato, Imipramina hidrocloreto, Mirtazapina, Paroxetina, Paroxetina hidrocloreto, Sertralina, Sertralina hidrocloreto, Trazodona, Trazodona hidrocloreto, Venlafaxina, Venlafaxina hidrocloreto, Carbamazepina, Clonazepam, gabapentina, fenobarbital, fenitoína, pregabalina, topiramato, betametasona, valerato de betametasona, cortisona, acetato de cortisona, desonida, diclofenaco, diclofenaco sódico, flurbiprofeno, hidrocortisona, indometacina, ácido salicílico, acetónido de triamcinolona, aceclofenaco, Aflexa, Arthrotec, Carbager-plus, celecoxib, glucosamina, sulfato de glucosamina, glucosamina con condroitina, ibuprofeno, ketoprofeno, meloxicam, naproxeno, naproxeno sódico, nimesulida, Osteo bi-flex o sulindac. Preparaciones antimigraña son, por ejemplo, hidrocloreto de naratriptán, rizatriptán, sumatriptán, alprazolam, bromazepam, clonazepam, clorazepato dipotásico, diazepam, loflazepato de etilo, hidroxizina, hidrocloreto de hidroxizina, lorazepam, oxazepam, tetrazepam, fenobarbital, fenobarbital, sulfato de hiosciamina, alprazolam, bromazepam, Clonazepam, Clorazepato dipotásico, Diazepam, Etil loflazepato, Lorazepam, Lormetazepam, Oxazepam, Temazepam, Tetrazepam, Triazolam, Eszopiclona, Zolpidem, Zolpidem tartrato, Zopiclone, Diltiazem y Diltiazem hidrocloreto.

Un ejemplo de una combinación es un compuesto como se define en el grupo P, L-dopa y el inhibidor de la dopa descarboxilasa carbidopa.

- 50 Otro ejemplo de una combinación es un compuesto como se define en el grupo P, L-dopa y entacapona.

Otro ejemplo de una combinación es un compuesto como se define en el grupo P, L-dopa, entacapona y carbidopa; un ejemplo de tal combinación es una combinación de un compuesto como se define en el grupo P y Stalevo®.

Un ejemplo de una combinación es el primer compuesto como se define en el grupo P, es decir, 9-metoxi-2-(3-metoxifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona, L-dopa y el inhibidor de la dopa descarboxilasa carbidopa.

5 Otro ejemplo de combinación es el primer compuesto como se define en el grupo P, es decir, 9-metoxi-2-(3-metoxifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona, L-dopa y entacapona.

Otro ejemplo de una combinación es el primer compuesto como se define en el grupo P, es decir, 9-metoxi-2-(3-metoxifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona, L-dopa, entacapona y carbidopa; un ejemplo de tal combinación es una combinación del primer compuesto como se define en el grupo P, es decir, 9-metoxi-2-(3-metoxifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona y Stalevo®.

10 Los agentes de la presente invención también pueden ser útiles para tratar o prevenir la migraña.

Los agentes de la presente invención también pueden ser útiles para enfermedades inflamatorias, tales como dolor, inflamación y/o edema como consecuencia de un traumatismo, por ejemplo asociado con quemaduras, esguinces, fracturas o similares, enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias, tales como EPOC, asma, rinitis, enfermedad inflamatoria del intestino, cistitis, uveítis, trastornos inflamatorios de la piel, como psoriasis o eczema, artritis reumatoide, uso como un relajante muscular liso, por ejemplo, útil para el tratamiento de espasmos del tracto gastrointestinal o útero, por ejemplo, útil en la terapia de la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o pancreatitis, o útil para el tratamiento de espasticidad y temblor muscular, por ejemplo en esclerosis múltiple, tenosinovitis, gota, trastornos oculares, por ejemplo, glaucoma, tos.

20 Los agentes de la presente invención también pueden ser útiles para tratar el deterioro cognitivo y/o el trastorno por déficit de atención.

La disfunción cognitiva incluye déficits y anomalías en la atención y la vigilancia, las funciones ejecutivas y la memoria (por ejemplo, memoria de trabajo y memoria episódica). Otros trastornos relacionados con la disfunción cognitiva incluyen trastornos respiratorios relacionados con el sueño (SRBD), trastornos del comportamiento, déficits de procesamiento de la información y trastornos relacionados con la edad.

25 Otros ejemplos de deterioro cognitivo y/o déficit de atención incluyen: trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), TDAH infantil, TDAH en adultos, somnolencia diurna excesiva, apnea del sueño, alteración del ciclo sueño-vigilia del trabajador por turno, lesión cerebral traumática, neurodegenerativa trastornos con memoria asociada y problemas cognitivos (como enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy, demencia senil, demencia vascular, enfermedad de Parkinson), síndrome de fatiga crónica, fatiga asociada con privación de sueño o vigilia prolongada, disminución de memoria relacionada con la edad y función cognitiva (como deterioro cognitivo leve), deterioro cognitivo asociado con trastornos del estado de ánimo (como depresión) y ansiedad, esquizofrenia, somnolencia diurna asociada a la narcolepsia.

35 Además, la presente invención puede proporcionar agentes para su uso en el tratamiento o la mejora del potenciamiento cognitivo de un sujeto. El término "mejora cognitiva" incluye, entre otros, mejora de la cognición, vigilancia, efectos contrarrestantes de la fatiga, mejora del estado de alerta, atención, memoria (laboral, episódica), capacidad de aprendizaje, tiempo de reacción, mejora del rendimiento cognitivo, exceso de somnolencia diurna, inversión de los déficits de procesamiento de la información, mejora de la desorganización, es decir, mejora de las habilidades de organización/nivel de capacidad organizacional.

40 Los agentes de la presente invención también pueden ser útiles para tratar trastornos de desarrollo generalizados (PDD). PDD es un grupo de enfermedades caracterizado por un retraso en el desarrollo de la socialización y las habilidades de comunicación. Las siguientes enfermedades son parte del PDD: autismo, síndrome de Asperger, trastorno desintegrativo infantil y síndrome de Rett y X frágil. La sintomatología principal es: comportamiento autista, conducta repetitiva (TOC), en algunos casos irritabilidad y ADHS. El síndrome de X frágil tiene dos genotipos-fenotipos diferentes: mutación completa (retraso mental, TDAH, autismo y ansiedad), mutación parcial (temblor-ataxia, parkinsonismo, ansiedad). Un trastorno de particular interés es el síndrome de X frágil.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles para la prevención de los trastornos y afecciones mencionados anteriormente.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento de los trastornos y afecciones mencionados anteriormente.

50 Los compuestos de la invención pueden ser útiles para el retraso de la progresión de las afecciones y trastornos mencionados anteriormente.

Los compuestos de la invención pueden ser especialmente útiles en el tratamiento de una indicación seleccionada entre: disquinesias inducidas por L-dopa en la enfermedad de Parkinson y el síndrome de X frágil.

Por lo tanto, como una realización adicional, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso como medicamento.

Como una realización adicional, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en terapia.

- 5 En una realización adicional, la terapia se selecciona de una enfermedad que se mejora mediante la inhibición de mGluR5. En otra realización, la enfermedad se selecciona de la lista mencionada anteriormente, por ejemplo disquinesias inducidas por L-dopa en la enfermedad de Parkinson y el síndrome de X frágil.

10 En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para uso en el tratamiento de una enfermedad que se mejora mediante la inhibición de mGluR5 que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización adicional, la enfermedad se selecciona de la lista mencionada anteriormente, adecuadamente disquinesias inducidas por L-dopa en la enfermedad de Parkinson y el síndrome de X frágil.

15 El término "una cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la invención se refiere a una cantidad del compuesto de la invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o inhibición de una enzima o una actividad proteica, o mejorar los síntomas, aliviar afecciones, retardar o retrasar la progresión de la enfermedad, o prevenir una enfermedad, etc. En una realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la invención que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para (1) aliviar, inhibir, prevenir y/o aliviar una afección, o un trastorno o una enfermedad (i) al menos parcialmente mediado por mGluR5, o (ii) asociado con la actividad de mGluR5, o (iii) caracterizado por actividad anormal de mGluR5; o (2) reducir o inhibir la actividad de mGluR5; o (3) reducir o inhibir la expresión de mGluR5. En otra realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la invención que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es eficaz para reducir o inhibir al menos parcialmente la actividad de mGluR5; o al menos parcialmente reduciendo o inhibiendo la expresión de mGluR5.

25 Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a un animal. Preferiblemente, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere, por ejemplo, a primates (por ejemplo, humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En una realización preferida, el sujeto es un ser humano.

30 Como se usa en este documento, el término "inhibición" o "inhibir" se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma, o trastorno, o enfermedad, o una disminución significativa en la actividad de línea base de una actividad o proceso biológico.

35 Como se usa en este documento, el término "tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una realización, a la mejora de la enfermedad o trastorno (es decir, ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de los mismos). En otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico que incluye aquellos que pueden no ser discernibles por el paciente. En otra realización más, "tratar" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico) o ambos. En otra realización más, "tratar" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retrasar el inicio o desarrollo o progresión de la enfermedad o trastorno.

40 La composición farmacéutica o combinación de la invención puede estar en dosificación unitaria de aproximadamente 1-1000 mg de ingrediente(s) activo(s) para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg, o aproximadamente 1-500 mg o aproximadamente 1-250 mg o aproximadamente 1-150 mg o aproximadamente 0.5-100 mg, o aproximadamente 1-50 mg de ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente eficaz de un compuesto, la composición farmacéutica, o las combinaciones de los mismos, depende de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y el estado individual, el trastorno o la enfermedad o la gravedad de los mismos que están siendo tratados. Un médico, clínico o veterinario con experiencia normal puede determinar fácilmente la cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o enfermedad.

45 Las propiedades de dosificación citadas anteriormente son demostrables en ensayos in vitro e in vivo usando ventajosamente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la invención se pueden aplicar in vitro en forma de soluciones, por ejemplo, preferiblemente soluciones acuosas, e in vivo ya sea enteralmente, parenteralmente, ventajosamente por vía intravenosa, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación in vitro puede oscilar entre concentraciones de aproximadamente 10^{-3} molar y 10^{-9} molar. Una cantidad terapéuticamente eficaz in vivo puede variar dependiendo de la ruta de administración, entre aproximadamente 0.1-500 mg/kg o entre aproximadamente 1-100 mg/kg.

55 La actividad de un compuesto de la invención puede evaluarse mediante métodos in vitro e in vivo descritos en este documento.

El compuesto de la invención puede administrarse simultáneamente con, o antes o después de, al menos otro agente terapéutico. El compuesto de la invención se puede administrar por separado, mediante la misma o diferente vía de administración, o juntos en la misma composición farmacéutica.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

5 Parte experimental:

General:

Para las reacciones realizadas en un reactor de microondas, se usó el modelo Initiator[®] de Biotage, calentando con microondas de alta frecuencia de 2.45 GHz.

10 Condiciones analíticas UPLC/MS (% = porcentaje en volumen): sistema Waters Acquity UPLC, columna Acquity HSS-T3 1.8 μm ; 2.1 x 50 mm; T = 50°C; gradiente: A, agua + HCOOH al 0.05% + acetato de amonio al 0.05%; B, acetonitrilo + 0.4% de HCOOH; de A/B 98/2 a 2/98 en 1.4 min + 0.57 min isocrático; velocidad de flujo 1.2 mL/min. Los espectros de 1H RMN se adquirieron en un espectrómetro Bruker (360, 400 o 600 MHz). Los desplazamientos químicos se dan en partes por millón (ppm) con relación al pico de disolvente residual.

Abreviaturas:

15 AcOE acetato de etilo

AcOH ácido acético

cHex ciclohexano

CO monóxido de carbono

DCM diclorometano

20 DMA dimetilacetamida

DME 1,2-dimehoxietano

DMF dimetilformamida

DMF-DMA N,N-dimetilformamida dimetilacetal

dppf 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno

25 eq equivalente

h hora

HATU Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

MeOH metanol

mg miligramo

30 min minuto

mL mililitro

MPLC cromatografía a media presión

MS espectrometría de masas

NMM N-metilmorfolina

35 NMP N-metilpirrolidona

PEPPSI-iPr [1,3-Bis(2,6-Diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno](3-cloropiridil)paladio (II) dicloruro

rt tiempo de retención

RT temperatura ambiente

T3P solución de anhídrido propilfosfónico

40 TBME tert-butil metil éter

TBTU Tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametiluronio

TEA Trietilamina

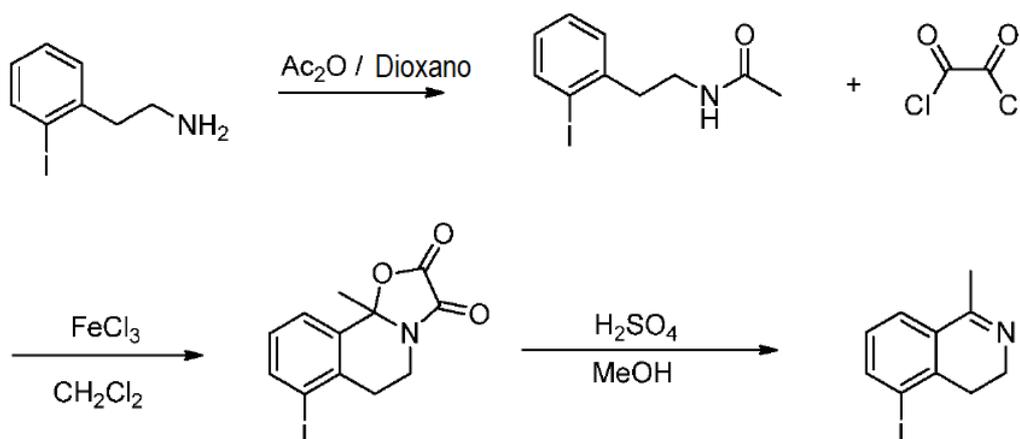
TFA ácido trifluoroacético

THF tetrahidrofurano

5 UPLC Cromatografía líquida a ultrapresión

Preparaciones 1-27

Preparación 1: 5-yodo-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina



10 Etapa 1. N-(2-yodofenil)acetamida. Una solución de 2-(2-yodofenil)etanamina (13.5 g, 54.6 mmol) y Ac₂O (10.3 mL, 109 mmol) en 1,4-dioxano (200 mL) se calentó a 100°C durante 45 min. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo resultante se recogió en DCM y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ - ¡formación de gas! La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (16.2 g) que se usó tal como está en la etapa siguiente. UPLC-MS: MS 290.3 (M+H⁺); UPLC rt 0.96 min.

15 Etapa 2. 7-yodo-10b-metil-5,6-dihidro-2H-oxazolo[2,3-a]isoquinolin-2,3(10bH)-diona. Una solución de N-(2-yodofetil) acetamida (16.0 g, 55.3 mmol) en DCM (600 mL) en N₂, se trató gota a gota con (COCl)₂ (5.33 mL, 60.9 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min y luego se enfrió a 0°C. A continuación, se añadió FeCl₃ (10.8 g, 66.4 mmol) y la mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió una solución acuosa de HCl 2N (50 mL) y la mezcla se agitó durante 2 h. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (20.8 g) que se usó tal como está en la etapa siguiente. UPLC-MS: MS 344.3 (M+H⁺); UPLC rt 1.10 min.

25 Etapa 3. 5-yodo-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina. Una suspensión de 7-yodo-10b-metil-5,6-dihidro-2H-oxazolo[2,3-a] isoquinolina-2,3(10bH)-diona (20.7 g; 60.3 mmol) en MeOH/H₂SO₄ (19:1, 750 mL) se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo resultante se recogió en H₂O (200 mL) y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas se separaron y se extrajeron dos veces con una solución acuosa 1N de HCl. Las fases acuosas se combinaron, se enfriaron con hielo y se volvieron básicas con una solución acuosa concentrada de amoníaco. Esta mezcla se extrajo con DCM, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (SiO₂, DCM a DCM/MeOH 95:5) para dar el compuesto del título como un sólido marrón (8.6 g). UPLC-MS: MS 272.3 (M+H⁺); UPLC rt 0.606 min. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ ppm 2.37 (s, 3 H); 2.68 - 2.78 (m, 2 H); 3.68 (td, J=7.62, 1.56 Hz, 2 H); 7.04 (t, J=7.82 Hz, 1 H); 7.46 (d, J=7.43 Hz, 1 H); 7.84 (d, J=7.82 Hz, 1 H).

Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la Preparación 1 y sustituyendo los reactivos apropiados, materiales de partida y métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se preparó el siguiente bloque de construcción de la presente invención:

35 Preparación 2: 5-fluoro-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina. MS 164.0 (M+H⁺). UPLC (2min) rt 0.616 min.

Preparación 3: 5-cloro-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina. UPLC-MS: MS 180.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.25 min.

Preparación 4: 5-bromo-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina. MS 224.0 (M+H⁺). UPLC (2min) rt 0.743 min.

Preparación 5: 1-metil-5-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolina. MS 214.0 (M+H⁺). UPLC (2min) rt 0.805 min.

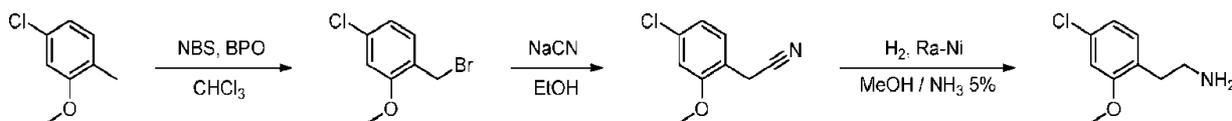
Preparación 6: 5-metoxi-1,3-dimetil-3,4-dihidroisoquinolina. UPLC-MS: MS 190.0 (M+H⁺); UPLC rt 0.58 min.

Preparación 7: 6-cloro-5-metoxi-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina. UPLC-MS: MS 210.0 (M+H⁺); UPLC rt 0.41 min.

5 Preparación 8: 7-cloro-5-metoxi-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina. UPLC-MS: MS 210.0 (M+H⁺); UPLC rt 0.59 min.

Los siguientes ejemplos proporcionan una ruta sintética al material de partida útil para la preparación de los compuestos descritos en esta invención:

Preparación 9: 2-(3-cloro-2-metoxifenil)etanamina



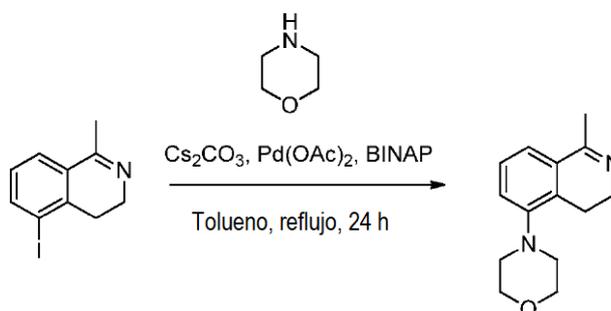
10 Etapa 1. 1-(bromometil)-3-cloro-2-metoxibenceno. Una mezcla de 4-cloro-2-metoxi-1-metilbenceno (26.5 g, 169 mmol), NBS (33.1 g, 186 mmol) y peróxido de benzoilo (200 mg, 0.826 mmol) en CHCl₃ se calentó a reflujo durante 24 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego se concentró a vacío. El residuo se agitó con éter de petróleo y la suspensión resultante se separó por filtración y el filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del título (30.9 g) como un aceite marrón, que se usó tal como está en la siguiente etapa. UPLC (2 min) rt 1.708 min.

15 Etapa 2. 2-(3-cloro-2-metoxifenil)acetonitrilo. Una solución de 1-(bromometil)-3-cloro-2-metoxibenceno (30.8 g, 131 mmol) en EtOH (150 mL) a temperatura ambiente y bajo N₂ se trató con una solución acuosa de NaCN (12.8 g, 262 mmol) en 50 mL de H₂O y la mezcla se calentó a 100°C durante 3 h. La reacción se enfrió luego a temperatura ambiente y se recogió en Et₂O. La mezcla se lavó con H₂O y salmuera y la fase acuosa se extrajo de nuevo con Et₂O. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (SiO₂, hexano a hexano/AcOEt 4:1) para proporcionar el compuesto del título (15.8 g) como aceite marrón. UPLC (2 min) rt 1.383.

20 Etapa 3. 2-(3-cloro-2-metoxifenil)etanamina. Una suspensión de 2-(3-cloro-2-metoxifenil)acetonitrilo (15.8 g, 87 mmol) y Ra-Ni (87 mmol) en MeOH/NH₃ (96:4, 200 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de H₂ por 33 h. La mezcla luego se filtró y el filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del título (15.8 g) como un líquido pardusco que se usó tal como está en la siguiente etapa. UPLC-MS: MS 186.0 (M+H⁺); UPLC rt 0.43 min.

25 Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para 2-(3-cloro-2-metoxifenil)etanamina y sustituyendo los reactivos apropiados, materiales de partida y métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se preparó el siguiente intermedio:

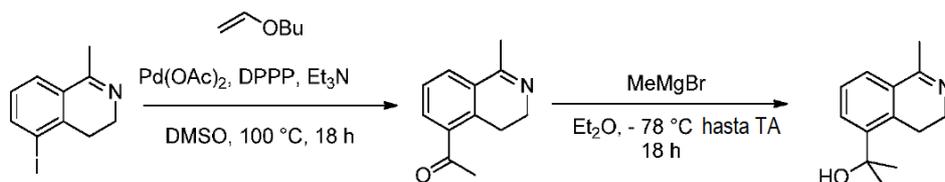
Preparación 10: 2-(4-cloro-2-metoxifenil)etanamina. UPLC-MS: MS 186.0 (M+H⁺); UPLC rt 0.62 min.



30 Preparación 11: 4-(1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-5-il)morfolina

35 Un matraz bajo Ar se cargó con 5-yodo-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina (8.0 g, 29.5 mmol), morfolina (3.1 g, 35.4 mmol) y Cs₂CO₃ (13.5 g, 41.3 mmol) y una mezcla de Pd(OAc)₂ (0.33 g, 1.48 mmol) y BINAP (0.92 g, 1.48 mmol) en tolueno (150 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y luego se calentó a reflujo durante 24 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y luego se filtró sobre Celite. El filtrado se concentró a vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (SiO₂, DCM a DCM/MeOH 9:1) para proporcionar el compuesto del título (3.05 g). UPLC-MS: MS 231.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.40 min.

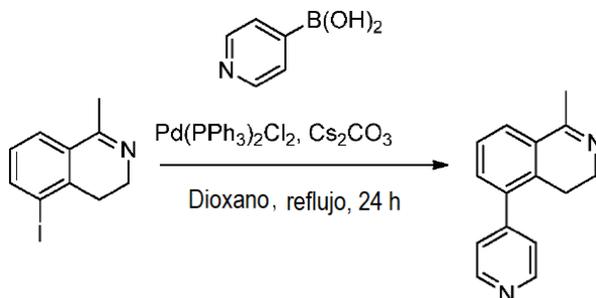
Preparación 12: 2-(1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-5-il)propan-2-ol.



Etapa 1. 1-(1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-5-il)etanona. Una solución de 5-yodo-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina (2.0 g, 7.38 mmol), Pd(OAc)₂ (41 mg, 0.184 mmol) y DPPP (85 mg, 0.207 mmol) en DMSO seco (15 mL) se desgasificó, y luego se añadieron butilvinil éter (4.80 mL, 36.9 mmol) y Et₃N (1.24 mL, 8.85 mmol) en sucesión. La reacción se calentó a 100 °C durante 18 h, y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con Et₂O y se lavó con H₂O. La fase orgánica se secó luego sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar un aceite marrón que se recogió en THF (50 mL) y se trató con una solución acuosa 2N solución de HCl (25 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, y luego se diluyó con AcOEt y se lavó con H₂O. La fase acuosa se neutralizó y se volvió básica añadiendo Na₂CO₃, y luego se extrajo con AcOEt. Las capas orgánicas combinadas se secaron luego sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (SiO₂, DCM a DCM/MeOH 9:1) para proporcionar el compuesto del título (1.06 g) como un aceite marrón, que se usó tal como está en la etapa siguiente. UPLC-MS: MS 188.0 (M+H⁺); UPLC rt 0.45 min.

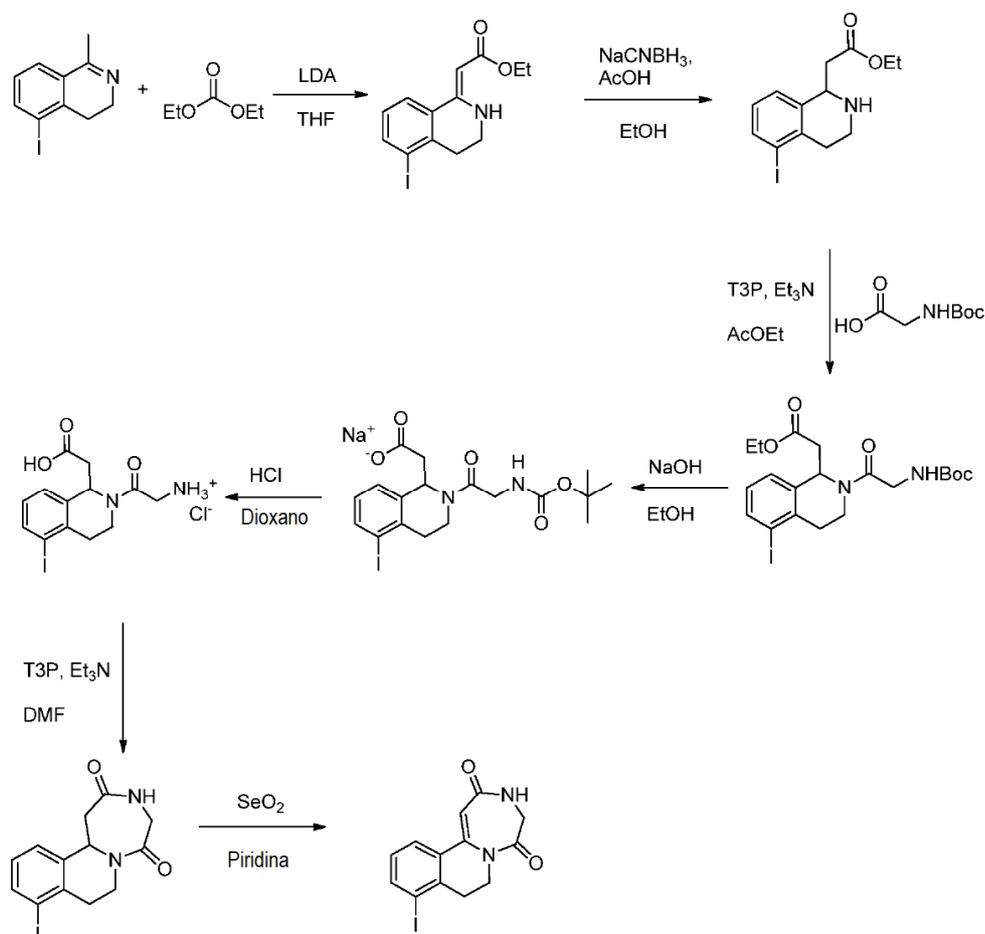
Etapa 2. 2-(1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-5-il)propan-2-ol. Una solución de 1-(1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-5-il)etanona (800 mg, 4.27 mmol) en Et₂O seco (10 mL) en Ar se enfrió a -78 °C, y luego se trató gota a gota con una solución 3M de MeMgBr (1.42 ml, 4.27 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante otros 30 minutos. Luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó a continuación con AcOEt y se lavó con H₂O. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía instantánea (SiO₂, DCM a DCM/MeOH 9:1) proporcionó 2-(1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-5-il)propan-2-ol (166 mg) como un aceite marrón. UPLC-MS: MS 204.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.47 min.

Preparación 13: 1-metil-5-(piridin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolina.



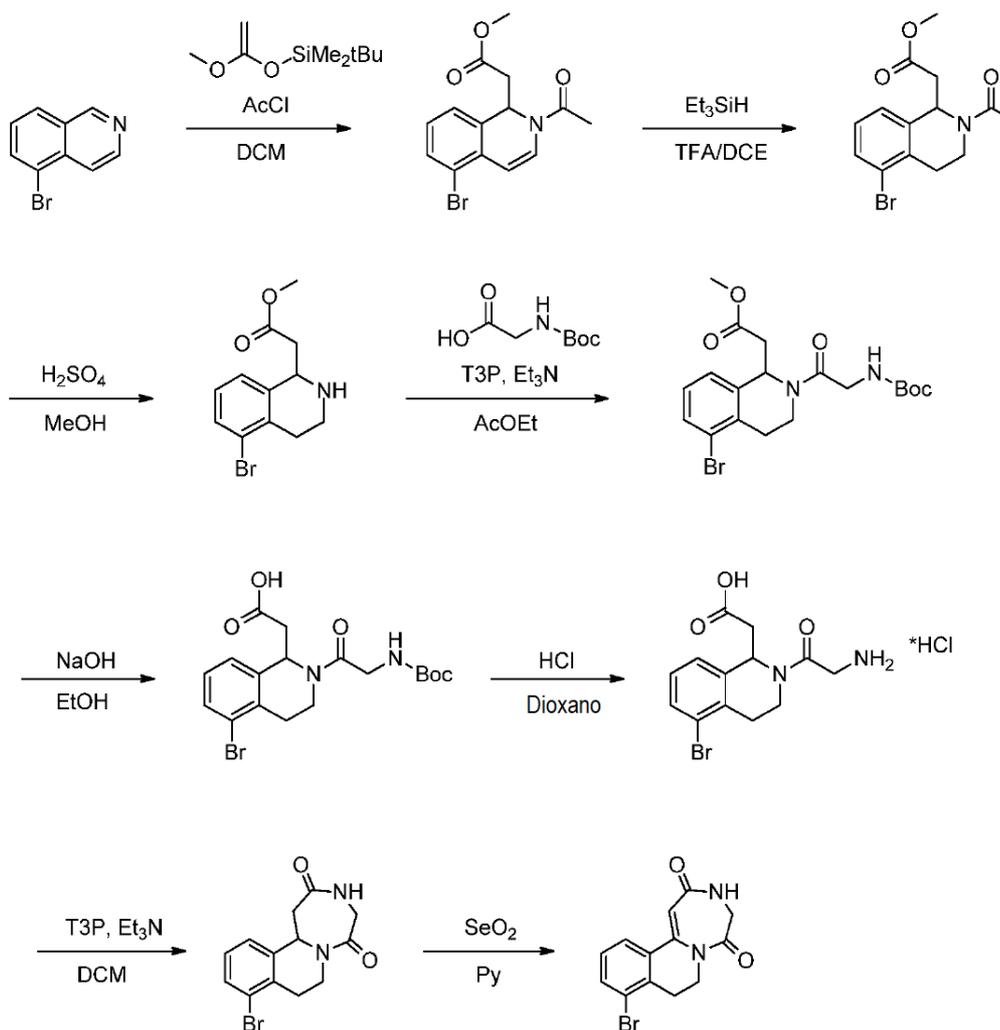
Una mezcla de 5-yodo-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina (3.0 g, 11.1 mmol), ácido piridin-4-ilborónico (2.04 g, 16.6 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (3.88 g, 5.53 mmol) y Cs₂CO₃ (10.8 g, 33.2 mmol) en 1,4-dioxano (45 mL) se calentó a reflujo durante 24 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y luego se filtró. La torta del filtro se lavó con AcOEt y el filtrado se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (SiO₂, DCM a DCM/MeOH 9:1) para proporcionar el compuesto del título (1.82 g) como un sólido gris. UPLC-MS: MS 223.0 (M+H⁺); UPLC rt 0.38 min.

Preparación 14: 9-yodo-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolina-2,5-diona.



- Etapa 1. 2-(5-yodo-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-iliden)acetato de (Z)-etilo. A una solución amarilla enfriada de 5-yodo-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina (30.1 g, 111 mmol) en THF seco (900 mL) se añadió gota a gota una solución de LDA (2M en THF, 111 ml, 222 mmol) a -78°C . La solución marrón resultante se agitó a -78°C durante 45 minutos y luego se añadió gota a gota una solución de carbonato de dietilo (14 mL, 116 mmol) en THF (80 mL). La mezcla se agitó a -78°C durante otros 45 minutos, y luego se vertió en salmuera. La suspensión amarilla resultante se filtró y la torta del filtro se lavó con AcOEt. El filtrado se extrajo con AcOEt y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (40.0 g) como un aceite marrón que se usó tal como está en la etapa siguiente. UPLC-MS: MS 344.1 (M+H⁺); UPLC rt 1.28 min.
- 5
- Etapa 2. 2-(5-yodo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)acetato de etilo. Una solución de 2-(5-yodo-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-iliden)acetato de (Z)-etilo (40.0 g, 116 mmol) en EtOH seco (430 mL) se trató con AcOH (33 mL) y NaBH_3CN (9.63 g, 146 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo Ar. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h, y luego se añadió otra carga de NaBH_3CN (3.85 g, 58 mmol) en porciones. La mezcla se agitó durante otras 1.5 h, y luego se vertió sobre una solución acuosa saturada NaHCO_3 . El pH se ajustó a 8, y la mezcla se extrajo luego con AcOEt. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (39.5 g) como un aceite naranja que se usó tal como está en la siguiente etapa. UPLC-MS: MS 346.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.66 min.
- 10
- Etapa 3. 2-(2-(2-((tert-butoxicarbonil)amino)acetil)-5-yodo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)acetato de etilo. Una mezcla de 2-(5-yodo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)acetato de etilo (39.5 g, 114 mmol), Boc-Gly-OH (20.1 g, 114 mmol) y Et_3N (32 mL, 230 mmol) en AcOEt (570 mL) se trató con una solución de T3P en DMF (80 mL, 137 mmol) - exotérmico. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h y luego se añadió H_2O (200 mL). El pH se ajustó a 8 mediante la adición de solución acuosa saturada de NaHCO_3 , y la fase acuosa se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (57.4 g) que se usó tal como está en la etapa siguiente. UPLC-MS: MS 503.2 (M+H⁺); UPLC rt 1.20 min.
- 15
- Etapa 4. 2-(2-(2-((tert-butoxicarbonil)amino)acetil)-5-yodo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)acetato de sodio. A una solución de color naranja de acetato de 2-(2-(2-((tert-butoxicarbonil)amino)acetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il-5-yodo)acetato de etilo (57.4 mmol, 114 mmol) en EtOH (800 mL) se añadió una solución acuosa de NaOH (4M, 33 mL,
- 20
- 25

- 132 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 h. La mezcla se filtró a continuación y la torta del filtro se lavó con Et₂O. El filtrado luego se concentró a vacío hasta la formación de otro precipitado. La mezcla se filtró de nuevo y la torta del filtro se lavó con Et₂O. Las tortas de filtro combinadas se secaron entonces a vacío para dar el compuesto del título (49.8 g) como un polvo beige que se usó tal como está en la siguiente etapa. UPLC-MS: MS 475.2 (M+H⁺); UPLC rt 1.00 min.
- 5
- Etapa 5. Cloruro de 2-(1-(carboximetil)-5-yodo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetanaminio. Una suspensión de sodio 2-(2-(2-((tert-butoxicarbonil)amino)acetil)-5-yodo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)acetato de etilo (49.8 g, 100 mmol) en dioxano seco (1 L) se trató con una solución acuosa de HCl (4M, 280 ml, 1.12 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a continuación a vacío para dar el compuesto del título (46.1 g) como un polvo beige que se usó tal como está en la etapa siguiente. UPLC-MS: MS 375.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.60 min.
- 10
- Etapa 6. 9-yodo-1,3,4,7,8,12b-hexahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-diona. Una suspensión de cloruro de 2-(1-(carboximetil)-5-yodo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetanaminio (46.1 g, 112 mmol) y Et₃N (95 mL, 682 mmol) en DMF seco (1.1 L) se trató con una solución de T3P en DMF (98 mL, 169 mmol) - exotérmico. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró a continuación a vacío y el residuo obtenido se recogió en AcOEt y se diluyó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con AcOEt y las capas orgánicas combinadas se lavaron después con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para dar un sólido marrón. El producto crudo obtenido se suspendió en MeOH y se filtró. La torta del filtro se lavó con MeOH y DCM, y luego se secó a vacío para dar el compuesto del título (12.4 g) como un polvo beige que se usó tal como está en la siguiente etapa. UPLC-MS: MS 357.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.73 min.
- 15
- Etapa 7. 9-yodo-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-diona. Una mezcla de 9-yodo-1,3,4,7,8,12b-hexahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-diona (15.5 g, 43 mmol), SeO₂ (9.63 g, 87 mmol) en piridina (650 mL) se calentó a 160°C durante 20 minutos en un reactor de microondas. La mezcla se concentró luego al vacío y el residuo obtenido se recogió en AcOEt (1 L) y se diluyó con H₂O (1 L). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con AcOEt. Las fases combinadas de AcOEt se secaron luego sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía instantánea (SiO₂, Heptano a AcOEt a DCM/MeOH 9:1) dio 7.25 g de sólido beige. La fase acuosa se extrajo de nuevo con DCM y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación del residuo obtenido por cromatografía instantánea (SiO₂, heptano a AcOEt a AcOEt/MeOH 50:1) dio 1,15 g de un sólido parduzco. Los dos sólidos obtenidos se combinaron luego y cristalizaron en Et₂O para proporcionar el compuesto del título (8.15 g) como un sólido beige. UPLC-MS: MS 355.0 (M+H⁺); UPLC rt 0.78 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.83 (t, *J*=6.06 Hz, 2 H); 3.76 (d, *J*=5.47 Hz, 4 H); 6.36 (s, 1 H); 7.07 (t, *J*=7.82 Hz, 1 H); 7.90 (d, *J*=7.43 Hz, 2 H); 8.28 (br. s., 1 H).
- 20
- Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la Preparación 14 y sustituyendo los reactivos apropiados, materiales de partida y métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes intermedios de la presente invención:
- 25
- Preparación 15: 9-cloro-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolina-2,5-diona. UPLC-MS: MS 263.0 (M+H⁺); UPLC rt 0.75 min.
- 30
- Preparación 16: 9-metoxi-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolina-2,5-diona. UPLC-MS: MS 259.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.67 min.
- 35
- Preparación 17: 9-bromo-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolina-2,5-diona
- 40



Etapa 1. 2-(2-acetil-5-bromo-1,2-dihidroisoquinolin-1-il)acetato de metilo. A una solución en agitación de 5-bromoisoquinolina (100 g, 481 mmol) en DCM (1900 mL) se vertió cloruro de acetilo (35.9 ml, 505 mmol) a temperatura ambiente y la solución se agitó durante 60 minutos. La solución se enfrió a -78°C (suspensión amarilla) y luego se añadió una solución de ((1-metoxivinil)oxi)dimetilsilano de tert-butilo (95 g, 505 mmol) en DCM (500 mL) en una porción. La solución amarilla resultante se agitó a -78°C durante 1 hora y luego se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió HCl acuoso 2N (400 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en éter dietílico (1000 mL), se añadió carbón y la mezcla se filtró a través de un lecho de celite. El disolvente se evaporó y el producto crudo se secó a alto vacío durante la noche para dar el compuesto del título (147 g) que se usó sin purificación adicional. UPLC-MS: MS 324.0/326.0 (M+H⁺); UPLC rt 1.03 min.

Etapa 2. 2-(2-acetil-5-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)acetato de metilo. Una solución en agitación de 2-(2-acetil-5-bromo-1,2-dihidroisoquinolin-1-il)acetato de metilo (147 g, 453 mmol), trietilsilano (388 g, 3333 mmol) y ácido trifluoroacético (266 mL, 3446 mmol) en 1,2-dicloroetano (1100 mL) se agitó a 80°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. Los componentes volátiles restantes se evaporaron a alto vacío y a una temperatura de baño de 40°C . Al residuo amarillo resultante se añadió NaHCO_3 acuoso saturado (500 mL) mientras se agitaba y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 400 mL). La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (300 mL) y salmuera (300 mL). La capa orgánica se trató con carbón vegetal, luego se secó con sulfato de sodio, se filtró a través de un lecho de Hyflo y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se cristalizó en dietil éter (300 mL) para dar el compuesto del título en forma de cristales blancos (90 g). UPLC-MS: MS 326.0/328.0 (M+H⁺); UPLC rt 0.94 min.

Etapa 3. 2-(5-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)acetato de metilo. Se enfrió MeOH (1280 mL) a -15°C y se concentró. Se añadió ácido sulfúrico (147 ml, 2759 mmol) lentamente (exotermia) bajo enfriamiento. A esta solución,

se añadió 2-(2-acetil-5-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)acetato de metilo (90 g, 276 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 96 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió lentamente a una solución de NaHCO₃ (540 g) en agua (1.35 L). La solución acuosa ligeramente básica se extrajo con AcOEt (3 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado (300 mL) y salmuera (300 mL). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se secó a alto vacío para producir el compuesto del título como una espuma amarilla (76 g) que se usó sin purificación adicional. UPLC-MS: MS 284.1/286.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.50 min.

Etapa 4. 2-(5-bromo-2-(2-((tert-butoxicarbonil)amino)acetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)acetato de metilo. A una solución en agitación de 2-(5-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)acetato de metilo (76 g, 267 mmol), Boc-glicina (51.5 g, 294 mmol) y trietilamina (74.6 mL, 535 mmol) en AcOEt (1350 mL), se añadió T3P (191 mL, 321 mmol, 50% m/m en AcOEt) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. Se añadió HCl acuoso 0.2N (400 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos. La capa orgánica se separó y se lavó con HCl acuoso 0.2N (1 x 250 mL), NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 250 mL) y salmuera (1 x 250 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se secó a alto vacío durante la noche para dar el compuesto del título como espuma blanca (113 g) que se usó sin purificación adicional. UPLC-MS: MS 441.2/443.2 (M+H⁺); UPLC rt 1.12 min.

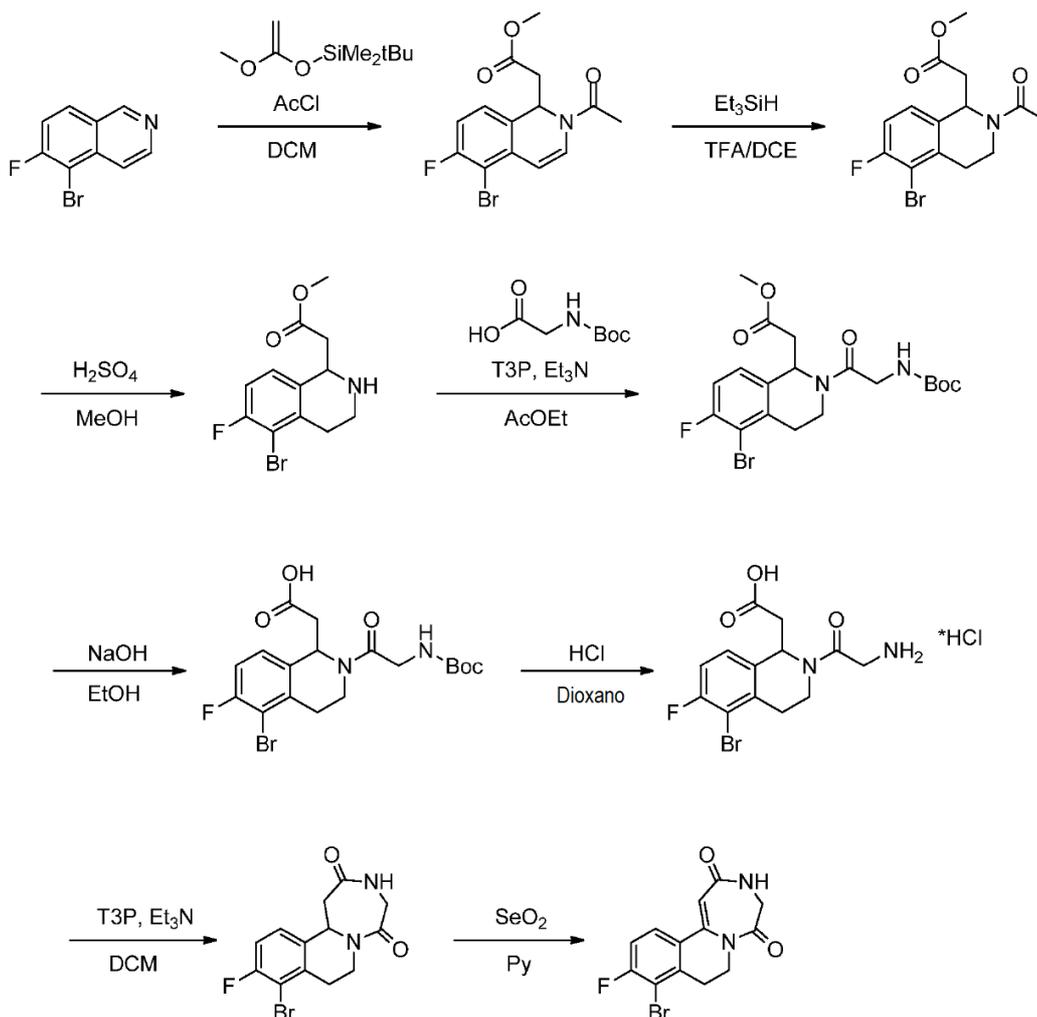
Etapa 5. Ácido 2-(5-bromo-2-(2-((tert-butoxicarbonil)amino)acetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)acético. A una solución en agitación de 2-(5-bromo-2-(2-((tert-butoxicarbonil)amino)acetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)acetato de metilo (113 g, 257 mmol) en EtOH (1000 mL), se añadió NaOH acuoso 4N (74.5 mL, 298 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El precipitado blanco se separó por filtración y el sólido blanco se lavó con una pequeña cantidad de EtOH (1x) y dietil éter (2x). La sal de sodio se repartió entre HCl acuoso 0.5N y DCM, la capa orgánica se separó y se lavó con HCl acuoso 0.5N (1 x) y salmuera (1 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se secó a alto vacío durante la noche para producir el compuesto del título en forma de una espuma blanca (110 g). UPLC-MS: MS 427.2/429.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.98 min.

Etapa 6. Cloruro de 2-(5-bromo-1-(carboximetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetanaminio. A una solución en agitación de ácido 2-(5-bromo-2-(2-((tert-butoxicarbonil)amino)acetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)acético (110 g, 257 mmol) en dioxano (1290 ml), se añadió HCl 4N en dioxano (644 mL, 2574 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El precipitado blanco se separó por filtración y el sólido blanco se lavó con una pequeña cantidad de éter dietílico (2x). La sal de HCl se secó a alto vacío durante la noche para producir el compuesto del título como un sólido blanco (88 g). UPLC-MS: MS 327.1/329.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.56 min.

Etapa 7. 9-bromo-1,3,4,7,8,12b-hexahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-diona. A una solución en agitación de cloruro de 2-(5-bromo-1-(carboximetil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-oxoetanaminio (88 g, 242 mmol) y trietilamina (169 mL, 1210 mmol) en DCM (960 mL), se añadió T3P (212 mL, 363 mmol, 50% m/m en AcOEt) lentamente (exotermia) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se redujo a una pequeña cantidad a presión reducida y la suspensión espesa se trató con HCl acuoso 2N (500 mL). La suspensión blanca se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y el sólido se separó por filtración. El sólido se trató de nuevo con HCl acuoso 2N (300 mL), se agitó durante 10 minutos y se filtró. El sólido ligeramente amarillo se lavó con agua (1 x) y con dietil éter (2 x). El sólido resultante se secó a 50°C bajo alto vacío durante la noche para producir el compuesto del título como un sólido beige (71 g). UPLC-MS: MS 309.1/311.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.72 min.

Etapa 8. 9-bromo-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-diona. Una mezcla de 9-bromo-1,3,4,7,8,12b-hexahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-diona (84.4 g, 273 mmol) y SeO₂ (53 g, 476 mmol) en piridina (2400 mL), repartidos en 4 reactores de microondas a gran escala, se agitó a 160°C durante 30 minutos bajo condiciones de microondas. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de Celite y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se recogió en DCM y se extrajo con HCl acuoso 0.25N (2 x) y salmuera (1 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (1ª cromatografía: AcOEt al 100%, 2ª cromatografía: DCM/MeOH 95:5) para producir un sólido amarillo. El residuo se trituró con dietil éter para dar el compuesto del título como cristales ligeramente amarillos (25 g). UPLC-MS: MS 307.1/309.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.77 min.

Preparación 17a: 9-bromo-10-fluoro-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolina-2,5-diona



Etapa 1. 2-(2-acetil-5-bromo-6-fluoro-1,2-dihidroisoquinolin-1-il)acetato de metilo. A una solución en agitación de 5-bromo-6-fluoroisoquinolina (43.9 g, 194 mmol) en DCM (880 mL) se dejó caer cloruro de acetilo (14.49 mL, 204 mmol) gota a gota a temperatura ambiente y la solución se agitó durante 60 minutos. La solución se enfrió a -78°C (suspensión amarilla) y luego se añadió en una porción una solución de tert-butil ((1-metoxivinil)oxi)dimetilsilano (38.4 g, 204 mmol) en DCM (220 mL). La solución amarilla resultante se agitó a -78°C durante 1 hora y luego se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió HCl acuoso 2N y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en éter dietílico, se añadió carbón y la mezcla se filtró a través de un lecho de celite. El disolvente se evaporó y el producto crudo se secó a alto vacío durante la noche para producir el compuesto del título (70.6 g) que se usó sin purificación adicional. UPLC-MS: MS 342.2/344.2 (M+H⁺); UPLC rt 1.05 min.

Etapa 2. 2-(2-acetil-5-bromo-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)acetato de metilo. Una solución en agitación de 2-(2-acetil-5-bromo-6-fluoro-1,2-dihidroisoquinolin-1-il)acetato de metilo (70.6 g, 206 mmol), trietilsilano (176 g, 1517 mmol) y ácido trifluoroacético (121 mL, 1568 mmol) en 1,2-dicloroetano (500 mL) se agitó a 80°C durante 3.5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. Los componentes volátiles restantes se evaporaron a alto vacío y a una temperatura de baño de 40°C. Al residuo amarillo resultante se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (500 mL) mientras se agitaba y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 400 mL). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (250 mL) y salmuera (200 mL). La capa orgánica se trató con carbón vegetal, luego se secó con sulfato de sodio, se filtró a través de un lecho de Hyflo y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se cristalizó en diétil éter (200 mL) para dar el compuesto del título en forma de cristales blancos (47.6 g). UPLC-MS: MS 344.1/346.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.95 min.

Etapa 3. 2-(5-bromo-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)acetato de metilo. Se enfrió MeOH (620 mL) a -15°C y se concentró. Se añadió ácido sulfúrico (73.7 ml, 1383 mmol) lentamente (exotermia) bajo enfriamiento. A esta solución, se añadió 2-(2-acetil-5-bromo-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)acetato de metilo (47.6 g, 138 mmol) y la mezcla de reacción se agitó bajo reflujo durante 96 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y

se añadió lentamente a una solución de NaHCO₃ (244 g) en agua (500 mL). La solución acuosa ligeramente básica se extrajo con AcOEt (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se secó a alto vacío para dar el compuesto del título como una espuma amarilla (41.58 g) que se usó sin purificación adicional. UPLC-MS: MS 302.1/304.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.51 min.

5

Etapa 4. 2-(5-bromo-2-(2-((tert-butoxicarbonil)amino)acetil)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)acetato de metilo. A una solución en agitación de 2-(5-bromo-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)acetato de metilo (41.58 g, 138 mmol), Boc-glicina (26.5 g, 151 mmol) y trietilamina (38.4 mL, 275 mmol) en AcOEt (690 mL), T3P (98 mL, 165 mmol, 50% m/m en AcOEt) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió HCl acuoso 0.2N (200 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos. La capa orgánica se separó y se lavó con HCl acuoso 0.2N (1 x 200 mL), NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 200 mL) y salmuera (1 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se secó a alto vacío durante la noche para producir el compuesto del título en forma de espuma blanca (62.6 g) que se usó sin purificación adicional. UPLC-MS: MS 459.3/461.3 (M+H⁺); UPLC rt 1.13 min.

10

Etapa 5. Ácido 2-(5-bromo-2-(2-((tert-butoxicarbonil)amino)acetil)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)acético. A una solución en agitación de 2-(5-bromo-2-(2-((tert-butoxicarbonil)amino)acetil)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)acetato de metilo (62.6 g, 136 mmol) en EtOH (500 mL), se añadió NaOH acuoso 4N (39.5 mL, 158 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El precipitado blanco se separó por filtración y el sólido blanco se lavó con una pequeña cantidad de EtOH (1x) y dietil éter (2x). La sal de sodio se repartió entre HCl acuoso 0.5 N y DCM, la capa orgánica se separó y se lavó con HCl acuoso 0.5 N (1x) y salmuera (1x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se secó a alto vacío durante la noche para producir el compuesto del título en forma de espuma blanca (58.45 g). UPLC-MS: MS 445.2/447.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.99 min.

15

20

Etapa 6. Ácido 2-(2-(2-aminoacetil)-5-bromo-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)acético (sal de HCl). A una solución en agitación de ácido 2-(5-bromo-2-(2-((tert-butoxicarbonil)amino)acetil)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)acético (58.45 g, 131 mmol) en dioxano (600 mL), se añadió HCl 4N en dioxano (328 mL, 1313 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y la sal de HCl se secó a alto vacío durante la noche para dar el compuesto del título en forma de una espuma amarilla (54.6 g). UPLC-MS: MS 345.2/347.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.56 min.

25

Etapa 7. 9-bromo-10-fluoro-1,3,4,7,8,12b-hexahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-diona. A una solución en agitación de ácido 2-(2-(2-aminoacetil)-5-bromo-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)acético (sal de HCl) (54.6 g, 143 mmol) y trietilamina (100 mL, 715 mmol) en DCM (570 mL), se añadió lentamente T3P (125 mL, 215 mmol, 50% m/m en AcOEt) (exotermia) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se redujo a una pequeña cantidad a presión reducida y la suspensión espesa se trató con agua (500 mL) y la suspensión se agitó durante la noche. La suspensión se separó por filtración y el sólido se trató de nuevo con agua (200 mL), se agitó durante 10 minutos y se separó por filtración. El sólido ligeramente amarillo se lavó con agua (1x) y con dietil éter (2x). El sólido resultante se secó a temperatura ambiente a alto vacío durante la noche para producir el compuesto del título como un sólido ligeramente amarillo (40.5 g). UPLC-MS: MS 327.1/329.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.73 min.

30

35

Etapa 8. 9-bromo-10-fluoro-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-diona. Una mezcla de 9-bromo-10-fluoro-1,3,4,7,8,12b-hexahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-diona (40.5 g, 124 mmol) y SeO₂ (24.1 g, 217 mmol) en piridina (1240 mL) se agitó a 130°C durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de Celite y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se recogió en DCM y se extrajo con HCl acuoso 1N (2x) y salmuera (1x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (Biotage Isolera Four, eluyente: AcOEt al 90% en DCM durante 40 min, luego MeOH al 0% en DCM a MeOH al 5% en DCM en 50 min, seguido de MeOH al 5% en DCM durante 15 min). Durante la evaporación, el compuesto cristalizó y produjo cristales de color ligeramente naranja (9.3 g). UPLC-MS: MS 325.2/327.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.78 min.

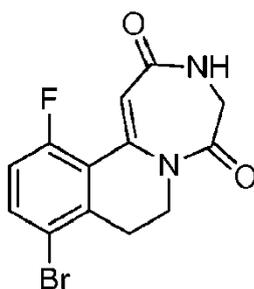
40

45

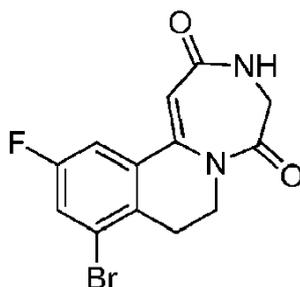
Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la Preparación 17a y sustituyendo los reactivos apropiados, materiales de partida y métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes intermedios de la presente invención:

50

Preparación 17b (a partir de 5-bromo-8-fluoroisoquinolina): 9-bromo-12-fluoro-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolina-2,5-diona. UPLC-MS: MS 325.1/327.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.77 min.



Preparación 17c (a partir de 5-bromo-7-fluoroisoquinolina): 9-bromo-11-fluoro-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolina-2,5-diona. UPLC-MS: MS 325.0/327.0 (M+H⁺); UPLC rt 0.79 min.



- 5 Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la Preparación 17 y sustituyendo los reactivos apropiados, los materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes intermedios de la presente invención:

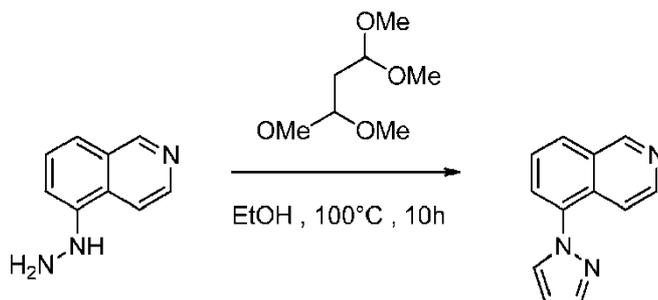
Preparación 18: 9-(1H-pirazol-1-il)-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolina-2,5-diona. UPLC-MS: MS 295.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.62 min.

- 10 Preparación 19: 9-morfolino-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolina-2,5-diona. UPLC-MS: MS 314.0 (M+H⁺); UPLC rt 0.67 min.

Preparación 20: 9-yodo-1-metil-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolina-2,5-diona. UPLC-MS: MS 369.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.84 min.

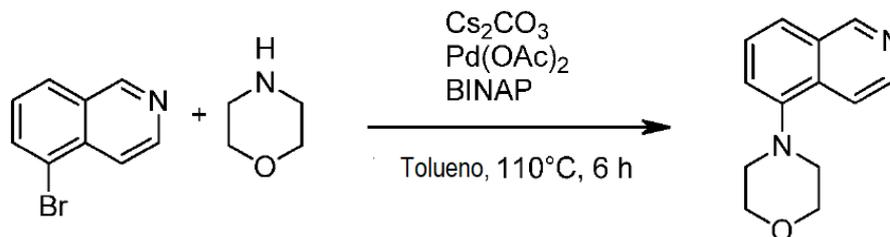
- 15 Los siguientes ejemplos proporcionan una ruta sintética a bloques de construcción útiles para la preparación de compuestos de la presente invención.

Preparación 21: 5-(1H-pirazol-1-il)isoquinolina



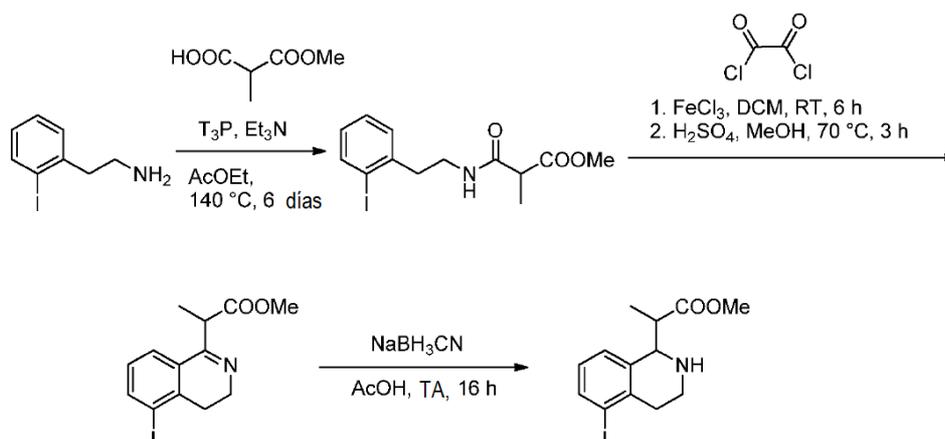
- 20 Una suspensión de 5-hidrazinilisoquinolina (22,0 g, 112 mmol) en EtOH (300 mL) se trató con 1,1,3,3-tetrametoxipropano (27.7 g, 169 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C durante 10 h. La mezcla de reacción se concentró luego al vacío y el residuo obtenido se recogió en DCM (500 mL) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ - formación de gas. La capa acuosa se extrajo dos veces con DCM y las capas orgánicas combinadas se secaron luego sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (SiO₂, DCM/MeOH 95:5 a DCM/MeOH 9:1) para dar el compuesto del título (16.1 g). UPLC-MS: MS 196.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.62 min.

- 25 Preparación 22: 4-(isoquinolin-5-il)morfolina



5 Una mezcla de 5-bromoisoquinolina (4.07 g, 19.6 mmol), morfolina (3.41 mL, 39.1 mmol), Cs_2CO_3 (12.75 g, 39.1 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (220 mg, 0.98 mmol) y BINAP (609 mg, 0.98 mmol) en tolueno (160 mL) se calentó a 110°C durante 6 h bajo N_2 . La mezcla se concentró entonces al vacío y el residuo negro obtenido se recogió en DCM y se filtró sobre Celite. El filtrado se concentró a vacío y el aceite marrón obtenido se purificó por cromatografía instantánea (SiO_2 , cHex a AcOEt) para dar el compuesto del título (4.17 g) como un aceite marrón. UPLC-MS: MS 215.1 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0.57 min.

Preparación 23: 2-(5-yodo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)propanoato de metilo.



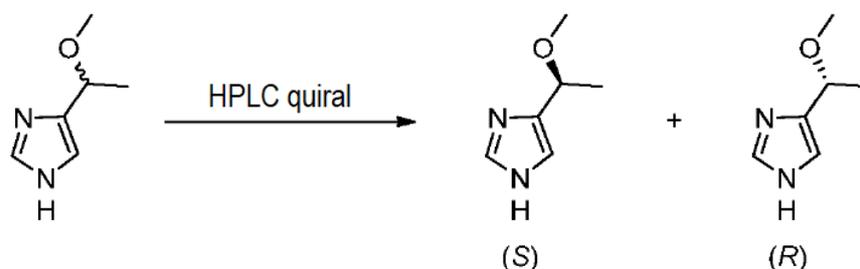
10 Etapa 1: 3-((2-yodofenil)amino)-2-metil-3-oxopropanoato de metilo. Se añadió gota a gota una solución de T3P en AcOEt (50%, 26.2 mL, 44.0 mmol) a 0°C bajo N_2 a una solución transparente de 2-(2-yodofenil)etanamina (9.45 g, 38.2 mmol), ácido 3-metoxi-2-metil-3-oxopropanoico (5.05 g, 38.2 mmol) y Et_3N (10.7 mL, 76.0 mmol) en AcOEt (350 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. Luego se añadió a la reacción una solución acuosa 2N de NaOH (50 mL) y la mezcla se extrajo con AcOEt. Las capas orgánicas combinadas se secaron luego sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. El aceite amarillo obtenido se purificó por cromatografía instantánea (SiO_2 , cHex/AcOEt 100:0 a 50:50) para proporcionar el compuesto del título (10.83 g) en forma de un aceite transparente. UPLC-MS: MS 362.2 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0.95 min.

15 Etapa 2: 2-(5-yodo-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)propanoato de metilo. Una solución de 3-((2-yodofenil)amino)-2-metil-3-oxopropanoato de metilo (9.9 g, 27.4 mmol) en DCM (120 mL) fue tratada con cloruro de oxalilo (2.59 mL, 30.2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se añadió FeCl_3 (5.34 g, 32.9 mmol) en porciones a 0°C y la mezcla marrón resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A continuación, se añadió una solución acuosa 2N de HCl (35 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 2 h. La mezcla se diluyó a continuación con H_2O y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron luego sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo marrón obtenido se recogió en una mezcla 19:1 de MeOH/ H_2SO_4 (120 mL) y se agitó a reflujo durante 3 h. La mezcla se concentró entonces al vacío y la resina marrón obtenida se recogió en H_2O . La mezcla se basificó con amoníaco y luego se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía instantánea (SiO_2 , cHex/AcOEt 100:0 a 70:30) dio el compuesto del título (1.15 g) como un aceite amarillo. UPLC-MS: MS 344.1 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0.96 min.

20 Etapa 3: 2-(5-yodo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)propanoato de metilo. Una mezcla de 2-(5-yodo-3,4-dihidroisoquinolin-1-il) propanoato de metilo (1.15 g, 3.35 mmol) en AcOH glacial (12 mL) se trató con NaBH_3CN (421 mg, 6.70 mmol) a temperatura ambiente bajo N_2 . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, y luego se vertió sobre H_2O . La mezcla se hizo básica con una solución acuosa al 50% de NaOH y se extrajo con AcOEt. Las

fases orgánicas combinadas se secaron luego sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (1.17 g) que se usó tal cual. UPLC-MS: MS 346.1 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0.65 min.

Preparación 24: (S)-4-(1-metoxietil)-1H-imidazol; Preparación 25: (R)-4-(1-metoxietil)-1H-imidazol



- 5 Resolución quiral de 4-(1-metoxietil)-1H-imidazol racémico (17.3 g, 137 mmol) por HPLC preparativa (columna: Chiralpak AD 20 μm , 5 x 50 cm; eluyente: n-heptano: 1-propanol: MeOH 90:6:4; flujo de 50 mL/min; detección UV a 220 nm) generó los compuestos del título.

Pico 1 (primera elución): 8.2 g (>98% ee) de (S)-4-(1-metoxietil)-1H-imidazol

UPLC-MS: MS 127.1 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0.25 min.

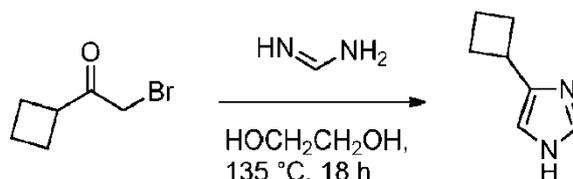
- 10 LC quiral: instrumento Shimadzu SCL 10A, volumen de inyección 5 μL , caudal 1 mL/min, columna AD 10 μM 4.6 x 250 mm, detección UV a 220 nm, eluyente: n-heptano/n-propanol/MeOH 90:6:4, temperatura ambiente 5.39 min.

Pico 2 (segundo eluido): 7.8 g (>98% ee) de (R)-4-(1-metoxietil)-1H-imidazol UPLC-MS: MS 127.1 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC temperatura ambiente 0.25 min.

- 15 LC quiral: instrumento Shimadzu SCL 10A, volumen de inyección 5 μL , caudal 1 mL/min, columna AD 10 μM 4.6 x 250 mm, detección UV a 220 nm, eluyente: n-heptano/n-propanol/MeOH 90:6:4, temperatura ambiente 6.43 min.

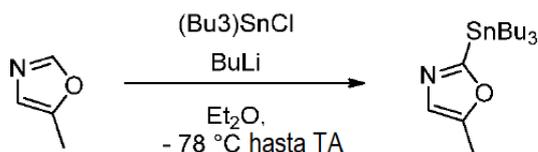
La configuración absoluta de ambos enantiómeros se determinó por análisis de rayos X.

Preparación 26: 4-ciclobutil-1H-imidazol



- 20 Una mezcla de 2-bromo-1-ciclobutiletanona (27.2 g, 154 mmol) y acetato de formamidina (80.0 g, 768 mmol) en etilenglicol (150 mL) se calentó a 135°C durante 18 h. La mezcla se diluyó a continuación con H_2O y luego se extrajo continuamente con Et_2O durante 18 h. La fase orgánica se secó luego sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. La purificación por destilación en un horno Kugelrohr y cromatografía instantánea (SiO_2 , DCM a DCM/MeOH 9:1) proporcionaron el compuesto del título (3.5 g). UPLC-MS: MS 123.1 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0.36 min.

Preparación 27: 5-metil-2-(tributylestannil)oxazol



- 25 Una solución de 5-metiloxazol (5.0 g, 60.2 mmol) en Et_2O (100 mL) se enfrió a -78°C bajo N_2 y se trató con una solución 1.6 M de BuLi en hexano (41.4 mL, 66.2 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos y después se añadió gota a gota una solución de Bu_3SnCl (16.31 mL, 60.2 mmol) en Et_2O (50 mL). La mezcla se agitó a -78°C durante otros 30 minutos y luego se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite, y el filtrado se concentró al vacío. La purificación por destilación (0.1 Torr, 128-130°C) proporcionó el compuesto del
- 30

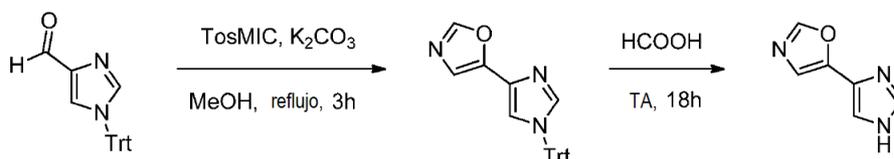
título (3.5 g) como un líquido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 0.88 (m, 12 H) 1.14 - 1.22 (m, 6 H) 1.27 - 1.38 (m, 6 H) 1.52-1.61 (m, 6 H) 2.17-2.21 (m, 3 H) 7.49 - 7.54 (m, 1 H).

Preparación 28: 4-(((tert-butildifenilsilil)oxi)metil)-1H-imidazol



- 5 Una solución de (1H-imidazol-4-il)metanol (14.6 g, 108 mmol) en DMF (100 mL) se trató con imidazol (22.16 g, 325 mmol) y TBDPSCI (29.8 g, 108 mmol) y la mezcla se agitó y calentó a 50°C durante 6 h. Luego se dejó enfriar a temperatura ambiente, se vertió sobre H₂O y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía instantánea (SiO₂, DCM/MeOH 100:0 a 90:10) proporcionó el compuesto del título (35.3 g). UPLC-MS: MS 337.2 (M+H⁺); UPLC rt 1.04 min.

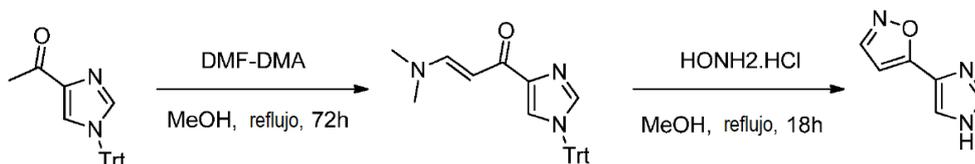
10 Preparación 29: 5-(1H-imidazol-4-il)oxazol



- 15 Etapa 1: 5-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)oxazol. Una mezcla de 1-tritil-1H-imidazol-4-carbaldehído (25.0 g, 73.9 mmol), TosMIC (14.42 g, 73.9 mmol) y K₂CO₃ (10.21 g, 73.9 mmol) en MeOH (750 mL) se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con H₂O y se extrajo con AcOEt. Las capas orgánicas combinadas se lavaron luego con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía instantánea (SiO₂, heptano/AcOEt 100:0 a 0:100) dio el compuesto del título (14.6 g). UPLC (2 min) rt 1.415 min.

- 20 Etapa 2: 5-(1H-imidazol-4-il)oxazol. Se trató una solución de 5-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)oxazol (14.5 g, 38.4 mmol) con una solución acuosa al 90% de ácido fórmico (90 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se diluyó luego con DCM, y se lavó con H₂O y solución acuosa saturada de NaHCO₃. Las capas acuosas combinadas se lavaron con DCM y luego se concentraron a vacío. El residuo obtenido se colocó en un aparato Soxlet y se extrajo continuamente con DCM durante 12 h. La fase orgánica se concentró a continuación y el producto crudo se cristalizó en DCM para dar el compuesto del título (2.68 g). UPLC-MS: MS 136.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.25 min.

Preparación 30: 5-(1H-imidazol-4-il)isoxazol

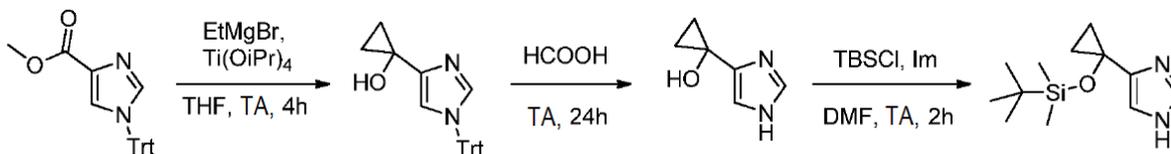


- 25 Etapa 1: (E)-3-(dimetilamino)-1-(1-(tritil-1H-imidazol-4-il)prop-2-en-1-ona. Una mezcla de 1-(1-tritil-1H-imidazol-4-il) etanona (81.0 g, 230 mmol) y DMF-DMA (77.0 ml, 575 mmol) en MeOH (500 mL) se calentó a reflujo durante 72 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego se enfrió a 0°C. La suspensión se filtró y la torta del filtro se secó a vacío a 40°C para dar el compuesto del título (72.7 g) que se usó tal como está en la etapa siguiente. UPLC-MS: MS 408.3 (M+H⁺); UPLC rt 1.08 min.

- 30 Etapa 2: 5-(1H-imidazol-4-il)isoxazol. Una mezcla de (E)-3-(dimetilamino)-1-(1-(tritil-1H-imidazol-4-il)prop-2-en-1-ona (54.0 g, 133 mmol) y HONH₂⁺ HCl (10.13 g, 146 mmol) en MeOH (800 mL) se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo obtenido se recogió en DCM y se lavó con H₂O. La fase orgánica se secó luego sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se agitó en Et₂O y la suspensión se filtró. La torta del filtro se secó a vacío a 40°C. La fase acuosa se concentró luego al vacío y el residuo obtenido se colocó en un aparato Soxlet y se extrajo continuamente con DCM durante 36 h. La fase orgánica se concentró luego al vacío y el residuo obtenido se agitó en DCM. La suspensión se filtró a continuación y la torta del

filtro se secó a vacío a 40°C. Las dos tortas de filtro se cristalizaron luego en AcOEt para dar el compuesto del título (5.44 g). UPLC-MS: MS 136.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.33 min.

Preparación 31: 4-(1-((tert-butildimetilsilil)oxi)ciclopropil)-1H-imidazol

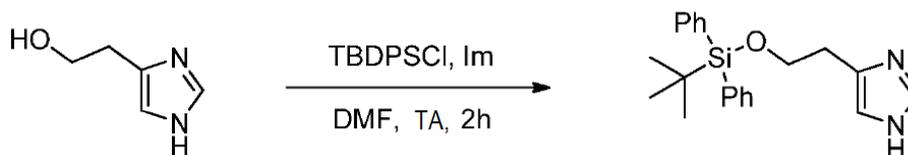


- 5 Etapa 1: 1-(1-(tritol-1H-imidazol-4-il)ciclopropanol. Una solución de 1-tritol-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo (11.0 g, 29.9 mmol) y Ti(OiPr)₄ (12.37 ml, 41.8 mmol) en THF (3 mL) se trató gota a gota con una solución 1M de EtMgBr (76 mL, 76 mmol) para mantener la temperatura por debajo de 35°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, y luego se vertió sobre H₂O. El precipitado se separó por filtración y el filtrado se extrajo con AcOEt. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂O₄, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía instantánea (SiO₂, AcOEt/heptano 30:70 a 100:0) dio el compuesto del título (440 mg). UPLC-MS: MS 367.3 (M+H⁺); UPLC rt 1.01 min.

- 10 Etapa 2: 1-(1H-imidazol-4-il)ciclopropanol. Una mezcla de 1-(1-tritol-1H-imidazol-4-il)ciclopropanol (2.4 g, 6.55 mol) se trató con una solución acuosa al 90% de ácido fórmico (50 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se concentró luego al vacío, se diluyó en un pequeño volumen de MeOH y la solución se volvió básica con una solución 7M de NH₃ en MeOH. El precipitado blanco se separó por filtración y el filtrado se concentró al vacío. La purificación por cromatografía instantánea (SiO₂, DCM/MeOH 100:0 a 85:15) proporcionó el compuesto del título (920 mg). UPLC-MS: MS 125.1 (M+H⁺).

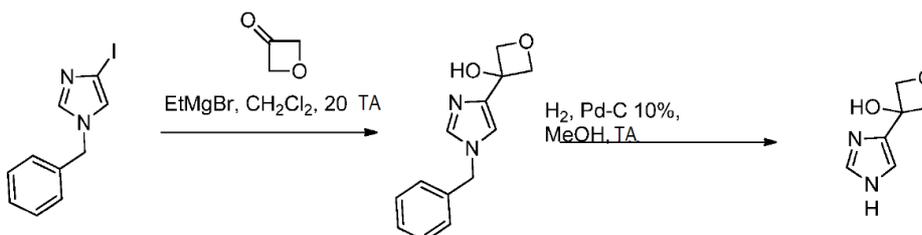
- 15 Etapa 3: 4-(1-((tert-butildimetilsilil)oxi)ciclopropil)-1H-imidazol. Una solución de 1-(1H-imidazol-4-il)ciclopropanol (700 mg, 5.64 mmol) en DMF (1 mL) se trató con imidazol (768 mg, 11.28 mmol) y TBSCl (935 mg, 6.20 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se vertió sobre H₂O y se extrajo con AcOEt. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (850 mg) que se usó tal cual. UPLC-MS: MS 239.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.82.

Preparación 32: 4-(2-((tert-butildifenilsilil)oxi)etil)-1H-imidazol



- 25 Una solución de 2-(1H-imidazol-4-il)etanol (1.24 g, 11.1 mmol) en DMF (10 mL) se trató con imidazol (1.51 g, 22.1 mmol) y TBDPSCI (3.12 mL, 12.2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se vertió sobre H₂O y se extrajo con AcOEt. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía instantánea (SiO₂, AcOEt/heptano 0:100 a 100:0) dio el compuesto del título (1.6 g). UPLC-MS: MS 351.2 (M+H⁺); UPLC rt 1.02 min.

- 30 Preparación 33: 3-(1H-imidazol-4-il)oxetan-3-ol

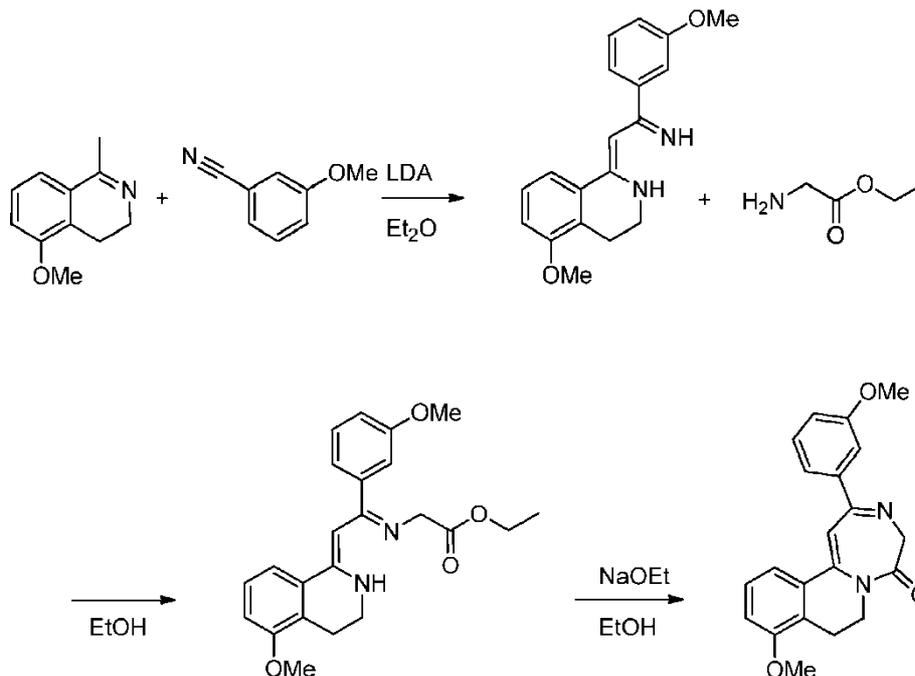


- 35 Etapa 1: 3-(1-bencil-1H-imidazol-4-il)oxetan-3-ol. Una solución de 1-bencil-4-yodo-1H-imidazol (6.0 g, 21.12 mmol) en DCM (80 mL) se trató con EtMgBr (3M en éter, 7.74 mL, 23.23 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió luego en una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío.

El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (Biotage Isolera Four, eluyente: MeOH al 1% en DCM durante 3 min, luego MeOH al 1% en DCM a MeOH al 5% en DCM en 25 min, seguido de MeOH al 5% en DCM durante 6 min). El residuo se cristalizó en EtOAc para dar el compuesto del título en forma de cristales blancos (2.35 g). UPLC-MS: MS 231.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.43 min.

- 5 Etapa 2. 3-(1H-imidazol-4-il)oxetan-3-ol. Se hidrogenó una solución de 3-(1-bencil-1H-imidazol-4-il)oxetan-3-ol (2.35 g, 10.21 mmol), 10% Pd/C (600 mg, 1.02 mmol) en MeOH (85 mL) por 20 h a temperatura ambiente. El catalizador se separó por filtración y el disolvente se eliminó a vacío para dar el compuesto del título en forma de cristales de color beige (1.43 g). UPLC-MS: MS 141.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.17 min.

Ejemplo 1: 9-metoxi-2-(3-metoxifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona.



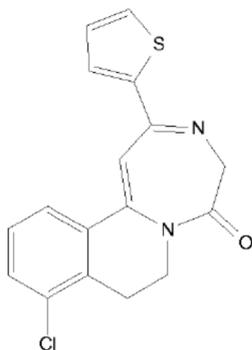
- 10 Etapa 1. (Z)-2-(5-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-iliden)-1-(3-metoxifenil)etanimina. 1-1. Se cargó un matraz con 5-metoxi-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina (3.0 g, 17.1 mmol) y Et₂O (100 mL) bajo N₂ y se enfrió a -30°C. Se añadió gota a gota una solución 2M de LDA (8.56 ml, 17.1 mmol). La suspensión marrón resultante se agitó durante 30 minutos a esta temperatura, y luego se enfrió a -78°C. Se añadió gota a gota una solución de 3-metoxibenzonitrilo (2.28 g, 17.1 mmol) en Et₂O (25 mL). La mezcla se agitó a -78°C durante 1 h, y luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante otras 18 h, la mezcla se vertió sobre H₂O y se extrajo con AcOEt. Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (5.9 g) en forma de un aceite marrón que se usó tal como está en la etapa siguiente. UPLC-MS: MS 309.3 (M+H⁺); UPLC rt 0.73 min.

- 20 Etapa 2. 2-((E)-((Z)-2-(5-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-iliden)-1-(3-metoxifenil)etiliden)amino) acetato de etilo. 1-2. Una mezcla de 1-1 (5.8 g, 18.81 mmol) y hidrocloreto de éster etílico de glicina (13.1 g, 94 mmol) en EtOH (200 mL) se calentó a 100°C y se agitó durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla se concentró al vacío. El residuo obtenido se recogió en DCM y se lavó con una solución acuosa de NaOH 1M. se secó luego sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (7.0 g) como un aceite marrón que se usó tal como está en la etapa siguiente. UPLC-MS: MS 395.3 (M+H⁺); UPLC rt 0.80 min.

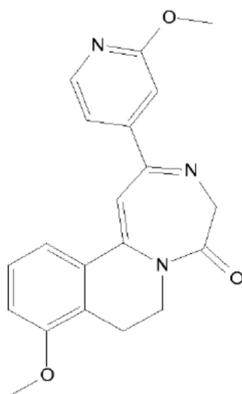
- 25 Etapa 3. 9-metoxi-2-(3-metoxifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. Ejemplo 1. Una solución de 1-2 (6.9 g, 17.5 mmol) en EtOH (200 mL) se trató con una solución de NaOEt en EtOH (21% en peso, 32.7 mL, 87 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 h. La reacción se concentró luego al vacío y el residuo se recogió en DCM. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de NaOH 1N, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía instantánea (SiO₂, hexano a hexano/AcOEt 1:1) para dar un sólido rojo que se recristalizó en heptano/AcOEt para dar el compuesto del título (1.37 g) como un sólido beige. MS 349.2 (M+H⁺). UPLC (2 min) rt 1.147 min. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d): δ ppm 2.87 - 2.97 (m, 2 H); 3.86 (s, 3H); 3.88 (s, 3H); 3.90-3.96 (br s, 2H); 4.45-4.56 (br s, 2H); 6.94 (d, J=7.82 Hz, 1 H); 7.00 (dd, J=8.02, 2.93 Hz, 1 H); 7.04 (s, 1 H); 7.29 - 7.40 (m, 4 H); 7.42 - 7.52 (m, 1 H).

- 35 Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 1 y sustituyendo los reactivos apropiados, los materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

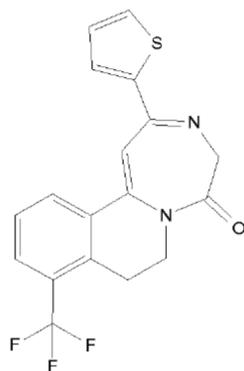
Ejemplo 2: 9-cloro-2-(tiofen-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 329.1 (M+H⁺); UPLC rt 1.09 min.



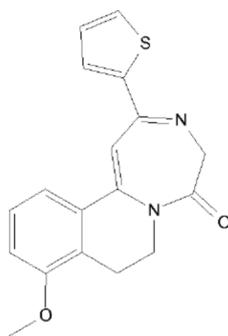
5 **Ejemplo 3:** 9-cloro-2-(3-metoxifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. MS 353.1 (M+H⁺). UPLC (3.5 min) rt 1.195 min.



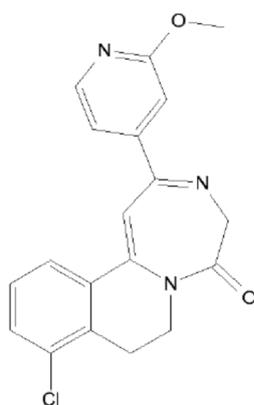
Ejemplo 4: 2-(tiofen-2-il)-9-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 363.2 (M+H⁺); UPLC rt 1.12 min.



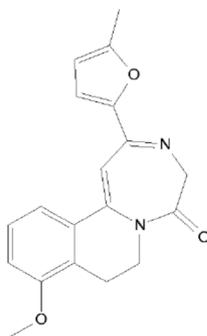
10 **Ejemplo 5:** 9-metoxi-2-(tiofen-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 325.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.95 min.



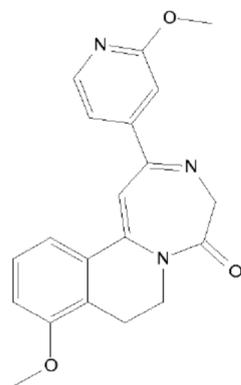
Ejemplo 6: 9-cloro-2-(2-metoxipiridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 354.3 (M+H⁺); UPLC rt 1.11 min.



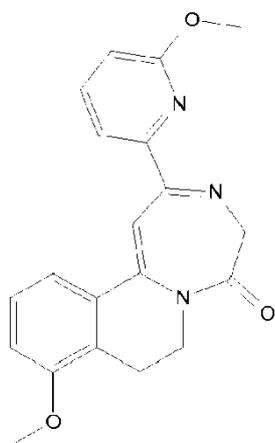
5 **Ejemplo 7:** 9-metoxi-2-(5-metilfuran-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. MS 323.2 (M+H⁺). UPLC (3.5 min) rt 0.896 min.



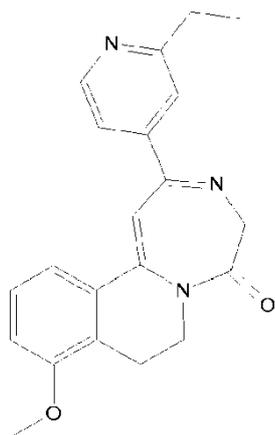
Ejemplo 8: 9-metoxi-2-(2-metoxipiridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. MS 350.2 (M+H⁺). UPLC (2 min) rt 1.098.



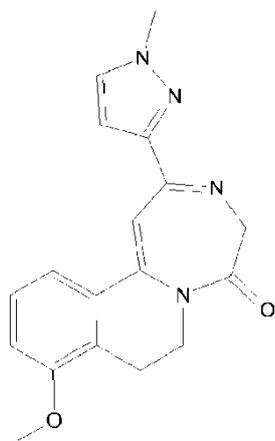
Ejemplo 9: 9-metoxi-2-(6-metoxipiridin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 350.2 (M+H⁺); UPLC rt 1.12 min.



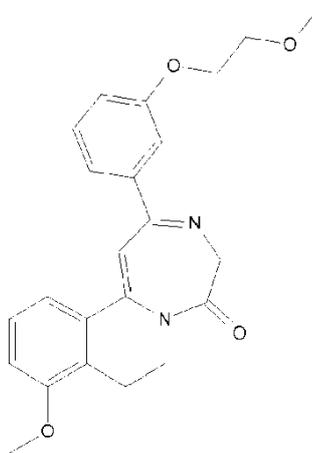
5 **Ejemplo 10:** 2-(2-etilpiridin-4-il)-9-metoxi-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 348.5 (M+H⁺); UPLC rt 1.04 min.



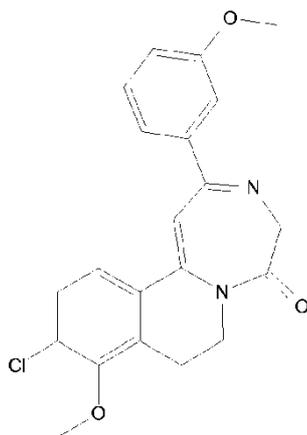
Ejemplo 11: 9-metoxi-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 323.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.77 min.



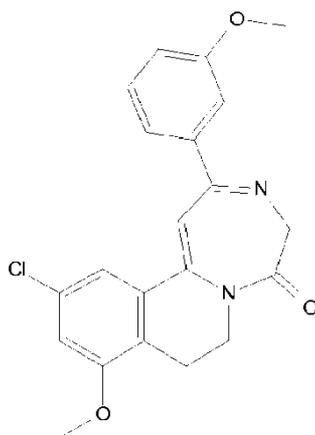
Ejemplo 12: 9-metoxi-2-(3-(2-metoxietoxi)fenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 393.5 (M+H⁺); UPLC rt 0.89 min.



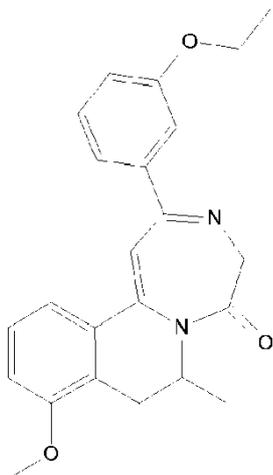
5 **Ejemplo 13:** 10-cloro-9-metoxi-2-(3-metoxifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 383.1 (M+H⁺); UPLC rt 1.06 min.



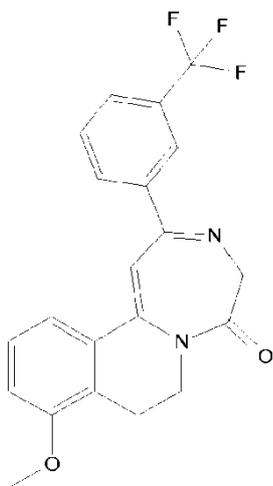
Ejemplo 14: 11-cloro-9-metoxi-2-(3-metoxifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS383.1 (M+H⁺); UPLC rt 1.35 min.



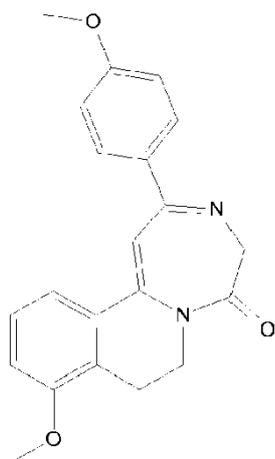
Ejemplo 15: 2-(3-etoxifenil)-9-metoxi-7-metil-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 377.2 (M+H⁺); UPLC rt 1.12 min.



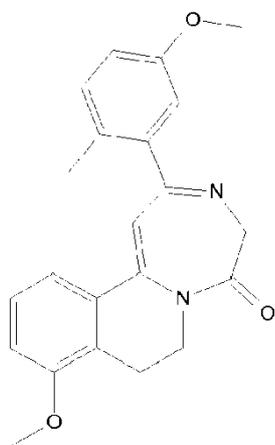
5 **Ejemplo 16:** 9-metoxi-2-(3-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. MS 387.2 (M+H⁺). UPLC (3.5 min) rt 1.477 min.



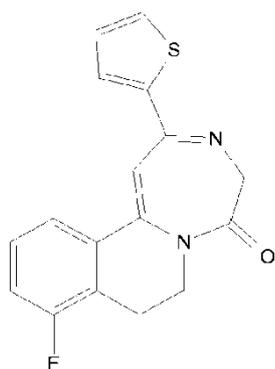
Ejemplo 17: 9-metoxi-2-(4-metoxifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 349.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.84 min.



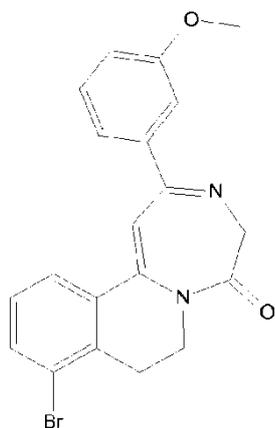
Ejemplo 18: 9-metoxi-2-(5-metoxi-2-metilfenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. MS 363.2 (M+H⁺). UPLC (3.5 min) rt 1.115 min.



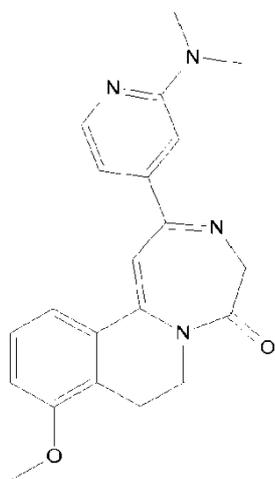
5 **Ejemplo 19:** 9-fluoro-2-(tiofen-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 313.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.97 min.



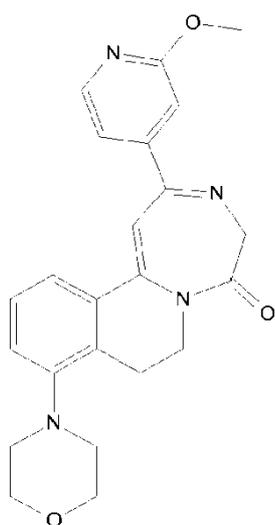
Ejemplo 20: 9-bromo-2-(3-metoxifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 397.2 (M+H⁺); UPLC rt 1.09 min.



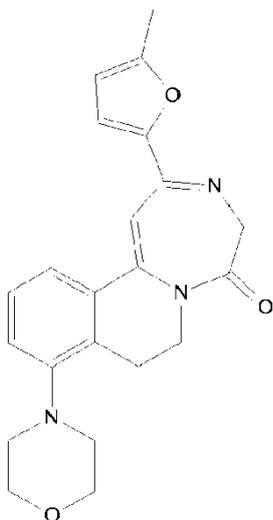
Ejemplo 21: 2-(2-(dimetilamino)piridin-4-il)-9-metoxi-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 363.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.85 min.



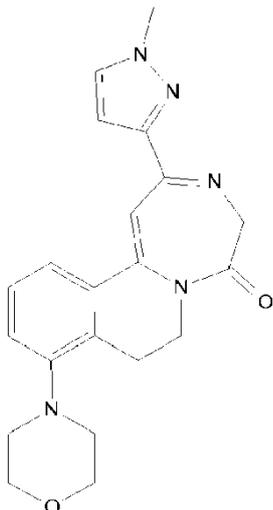
5 **Ejemplo 22:** 2-(2-metoxipiridin-4-il)-9-morfolino-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 405.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.96 min.



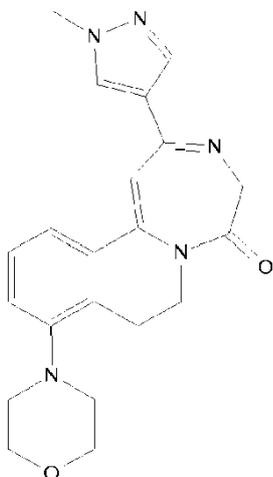
Ejemplo 23: 2-(5-metilfuran-2-il)-9-morfolino-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 378.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.70 min.



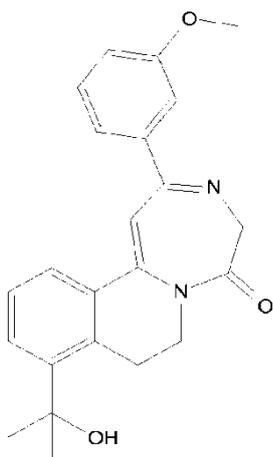
Ejemplo 24: 2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-9-morfolino-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 378.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.64 min.



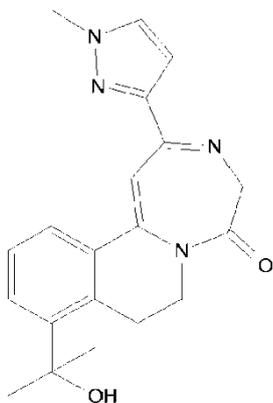
5 **Ejemplo 25:** 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9-morfolino-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. MS 378.2 (M+H⁺). UPLC (3.5 min) rt 0.771 min.



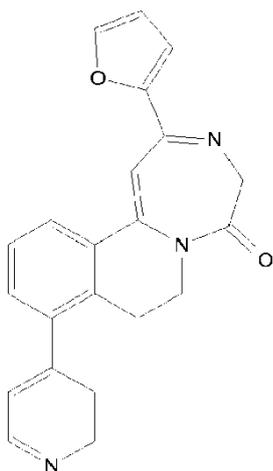
Ejemplo 26: 9-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-(3-metoxifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 377.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.84 min.



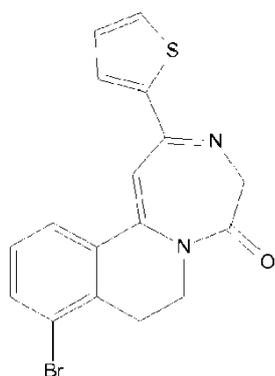
Ejemplo 27: 9-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 351.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.65 min.



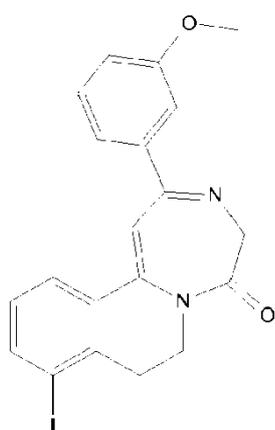
5 **Ejemplo 28:** 2-(furan-2-il)-9-(piridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 356.0 (M+H⁺); UPLC rt 0.65 min.



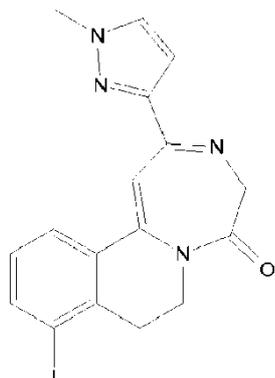
Ejemplo 29: 9-bromo-2-(tiofen-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 373.1 (M+H⁺); UPLC rt 1.09 min.



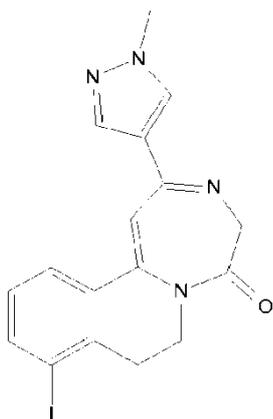
Ejemplo 30: 9-yodo-2-(3-metoxifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 445.4 (M+H⁺); UPLC rt 1.32 min.



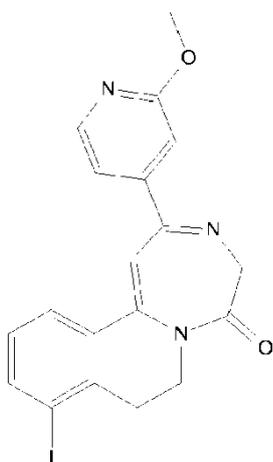
5 **Ejemplo 31:** 9-yodo-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 419.0 (M+H⁺); UPLC rt 1.01 min.



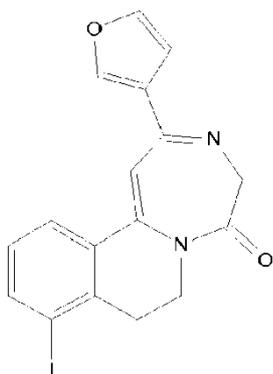
Ejemplo 32: 9-yodo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 419.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.75 min.



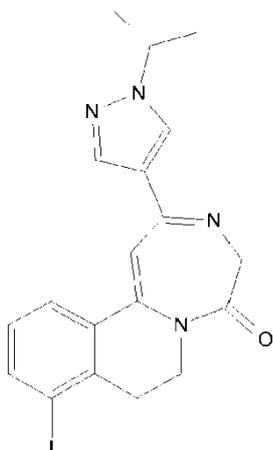
Ejemplo 33: 9-yodo-2-(2-metoxipiridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 446.2 (M+H⁺); UPLC rt 1.13 min.



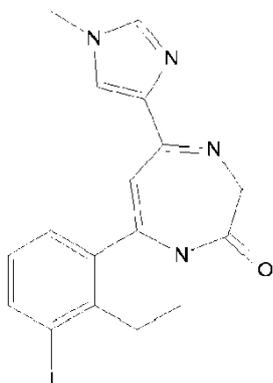
5 **Ejemplo 34:** 2-(furan-3-il)-9-yodo-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 405.0 (M+H⁺); UPLC rt 0.94 min.



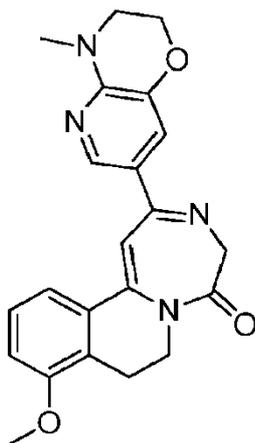
Ejemplo 35: 9-yodo-2-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 447.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.86 min.



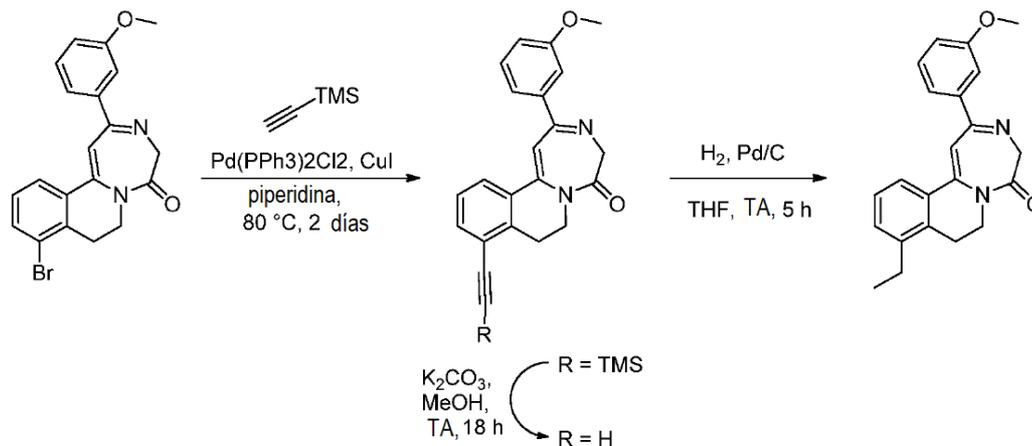
Ejemplo 36: 9-yodo-2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 419.0 (M+H⁺); UPLC rt 0.69 min.



5 **Ejemplo 36a:** 9-metoxi-2-(4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 391.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.95 min.



Ejemplo 37: 9-etil-2-(3-metoxifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona



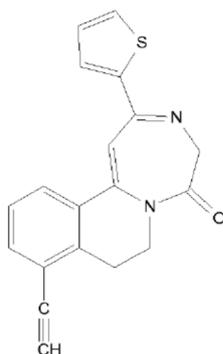
5 Etapa 1. 2-(3-metoxifenil)-9-((trimetilsilil)etnil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. 37-1. Una mezcla de 9-bromo-2-(3-metoxifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona (Ejemplo 20) (1.,0 g, 2.52 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (88 mg, 0.13 mmol) y CuI (48 mg, 0.25 mmol) en piperidina (15 mL) se desgasificaron (sonicación) con un flujo de Ar, y trimetilsililacetileno (1.06 mL, 7.55 mmol) luego fue agregado. La mezcla se calentó a 80°C durante 18 h. Se añadieron trimetilsililacetileno adicional (1.00 ml, 7.12 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (88 mg, 0.13 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante otras 24 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con AcOEt y se lavó con H₂O. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía instantánea (SiO₂, hexano a hexano/AcOEt 1:1) proporcionó el compuesto del título (700 mg) como una UPLC-MS sólida marrón: MS 415.3 (M+H⁺); UPLC rt 1.43 min.

15 Etapa 2. 9-etnil-2-(3-metoxifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona.40-2. Una solución de 37-1 (700 mg, 1.69 mmol) en MeOH (20 mL) se trató con K₂CO₃ (467 mg, 3.38 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se concentró al vacío, y el residuo se recogió en AcOEt y se lavó con H₂O. La capa orgánica se secó luego sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se recristalizó en heptano/AcOEt para proporcionar el compuesto del título (410 mg) como cristales marrones. UPLC-MS: MS 343.3 (M+H⁺); UPLC rt 1.03 min.

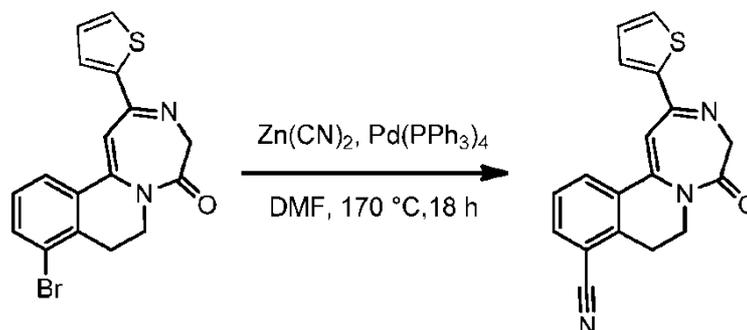
20 Etapa 3. 9-etil-2-(3-metoxifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. Ejemplo 37. Una mezcla de 37-2 (200 mg, 0.58 mmol), Pd/C (10%, 100 mg, 0.94 mmol) en THF (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h en una atmósfera de H₂. La mezcla se filtró a continuación y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía instantánea (SiO₂, hexano a hexano/AcOEt 1:1) dio el compuesto del título (160 mg) como un sólido amarillo. MS 347.2 (M+H⁺). UPLC (2 min) rt 1.263 min. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ ppm 2.87 - 2.97 (m, 2 H); 3.86 (s, 3H); 3.88 (s, 3H); 3.90-3.96 (br s, 2H); 4.45-4.56 (br s, 2H); 6.94 (d, *J*=7.82 Hz, 1 H); 7.00 (dd, *J*=8.02, 2.93 Hz, 1 H); 7.04 (s, 1 H); 7.29 - 7.40 (m, 4 H); 7.42 - 7.52 (m, 1 H).

25 Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 37 y sustituyendo los reactivos apropiados, materiales de partida y métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Ejemplo 38: 9-etnil-2-(tiofen-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. MS 319.0 (M+H⁺). UPLC (2 min) rt 1.086 min.



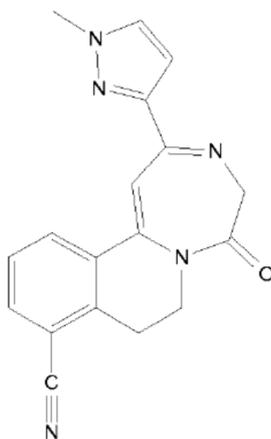
Ejemplo 39: 5-oxo-2-(tiofen-2-il)-4,5,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolina-9-carbonitrilo.



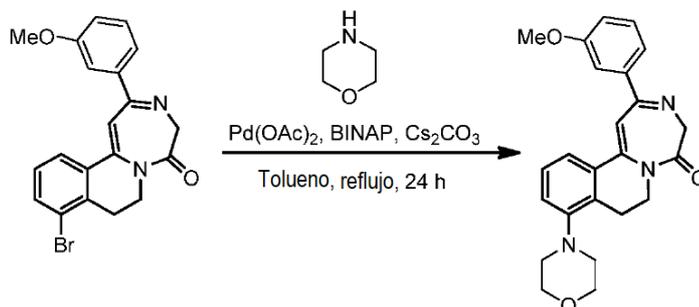
Se cargó un matraz de microondas con 9-bromo-2-(tiofen-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona (Ejemplo 29) (145 mg, 0.39 mmol), $Zn(CN)_2$ (191 mg, 1.63 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (47 mg, 0.041 mmol) en DMF (4 mL) se calentó a 170°C durante 18 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se recogió en AcOEt y se lavó con H_2O . La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (SiO_2 , hexano a hexano/AcOEt 1:1) y preparación. HPLC (columna: RP-C18 sunfire, 5 μm , 100x300 mm, solvente A: H_2O + 0.1% de TFA, solvente B CH_3CN , gradiente (% B): 10-30% en 16 min; 50 mL/min). El producto obtenido se pasó a un cartucho SPE para generar la base libre, y el residuo obtenido se trituró en heptano/AcOEt para dar el compuesto del título (8 mg) como un sólido amarillo. UPLC-MS: MS 320.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.87 min. ¹H RMN (600 MHz, $DMSO-d_6$): δ ppm 3.07 (t, $J=5.55$ Hz, 2 H); 3.87 (br. s., 2 H); 4.29 (br. s., 2 H); 7.11 (t, $J=4.14$ Hz, 1 H); 7.51 (s, 1 H); 7.56 (t, $J=7.87$ Hz, 1 H); 7.66 (d, $J=4.24$ Hz, 2 H); 7.93 (d, $J=7.47$ Hz, 1 H); 8.42 (d, $J=8.07$ Hz, 1 H).

15 Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 39 y sustituyendo los reactivos apropiados, los materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Ejemplo 40: 2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-oxo-4,5,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolina-9-carbonitrilo. UPLC-MS: MS 318.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.66 min.



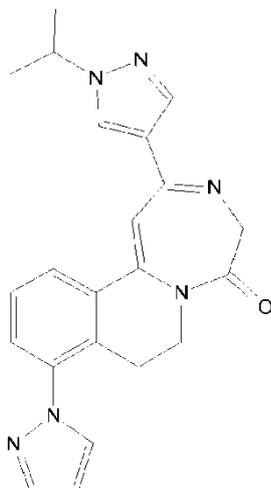
20 **Ejemplo 41:** 2-(3-metoxifenil)-9-morfolino-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona.



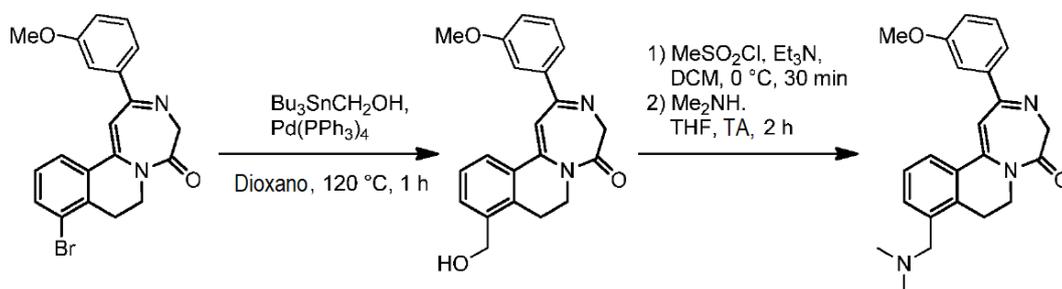
Una solución de Pd(OAc)₂ (4.0 mg, 0.017 mmol) y BINAP (10.5 mg, 0.017 mmol) en tolueno (5 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo N₂ por 10 min, y luego se transfirió a una mezcla de 9-yodo-2-(3-metoxifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona (Ejemplo 30) (150 mg, 0.34 mmol), morfolina (35 μ L, 0.41 mmol) y Cs₂CO₃ (550 mg, 1.69 mmol) en tolueno (5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente bajo N₂ durante 5 min, y luego se calentó a reflujo durante 24 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y luego se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (SiO₂, hexano a hexano/AcOEt 1:1) y el sólido marrón obtenido se recrystalizó en hexano para dar el compuesto del título (83 mg) como un sólido beige. UPLC-MS: MS 404.5 (M+H⁺); UPLC rt 1.09 min. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ ppm 2.84 - 3.03 (m, 6 H); 3.76 - 3.95 (m, 6 H); 3.87 (s, 3H); 4.51 (br. s., 2 H); 6.92 (s, 1 H); 7.00 (dd, *J*=8.21, 2.74 Hz, 1 H); 7.14 (d, *J*=7.82 Hz, 1 H); 7.28 - 7.51 (m, 5 H).

Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 41 y sustituyendo los reactivos apropiados, materiales de partida y métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Ejemplo 42: 2-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-9-(1H-pirazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 387.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.70 min.



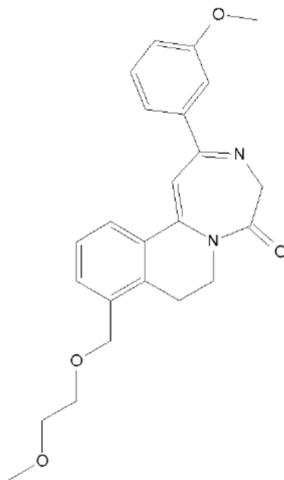
Ejemplo 43: 9-((dimetilamino)metil)-2-(3-metoxifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona.



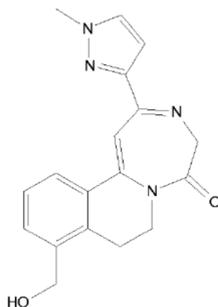
- 5 Etapa 1: 9-(hidroximetil)-2-(3-metoxifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. 43-1. Una mezcla de -bromo-2-(3-metoxifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona (Ejemplo 20) (1.50 g, 3.78 mmol), (tributylestannil)metanol (1.52 g, 4.72 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (436 mg, 0.38 mmol) en dioxano (15 mL) se calentó a 120°C durante 1 h en un reactor de microondas. La reacción se filtró a continuación y el filtrado se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía instantánea (SiO₂, DCM a DCM/MeOH 95:5) para dar un sólido beige, que luego se trituró en Et₂O. La suspensión se filtró y la torta del filtro se secó a vacío para dar el compuesto del título (652 mg) como un sólido beige. UPLC-MS: MS 349.4 (M+H⁺); UPLC rt 0.83 min. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ ppm 2.06 (br s, 1 H); 3.01 (t, *J*=6.06 Hz, 2 H); 3.85 (s, 3 H); 3.92 (t, *J*=6.26 Hz, 2 H); 4.49 (br. s., 2 H); 4.76 (s, 2 H); 6.96 (s, 1 H); 7.00 (dd, *J*=8.02, 2.54 Hz, 1 H); 7.27 - 7.41 (m, 3 H); 7.41 - 7.52 (m, 2 H); 7.66 (d, *J*=7.82 Hz, 1 H).
- 10 Etapa 2: 9-((dimetilamino)metil)-2-(3-metoxifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. Ejemplo 43. Una solución de 43-1 (200 mg, 0.57 mmol) y Et₃N (0.12 ml, 0.86 mmol) en DCM (10 mL) en N₂ se enfrió a 0°C y se añadió cloruro de metanosulfonilo (54 μL, 0.69 mmol) agregado gota a gota. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min y luego se diluyó con DCM y se lavó con H₂O. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar un aceite amarillo diluido en THF (5 mL). A continuación, se añadió gota a gota una solución 2M de Me₂NH en THF (0.29 mL, 0.58 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró entonces al vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía instantánea (SiO₂, hexano a hexano/AcOEt 1:1, seguido de DCM a DCM/MeOH 95:5) para dar un aceite marrón que se solidificó al reposar. La recristalización en heptano proporcionó el compuesto del título (49 mg) como un sólido beige. UPLC-MS: MS 376.5 (M+H⁺); UPLC rt 0.66 min. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ ppm 2.24 (s, 6 H); 3.06 (t, *J*=5.87 Hz, 2 H); 3.43 (s, 2 H); 3.85 (s, 3 H); 3.90 (t, *J*=6.26 Hz, 2 H); 4.50 (br. s., 2 H); 6.96 (s, 1 H); 6.99 (dd, *J*=8.02, 2.54 Hz, 1 H); 7.27 - 7.46 (m, 5 H); 7.62 (d, *J*=7.43 Hz, 1 H).

Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 43 y sustituyendo los reactivos apropiados, materiales de partida y métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

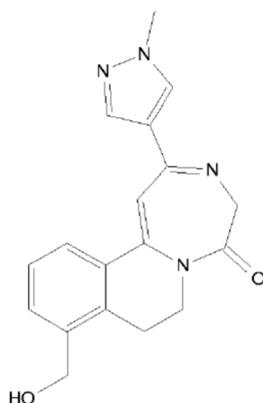
- 25 **Ejemplo 44:** 9-((2-metoxietoxi)metil)-2-(3-metoxifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 407.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.86 min.



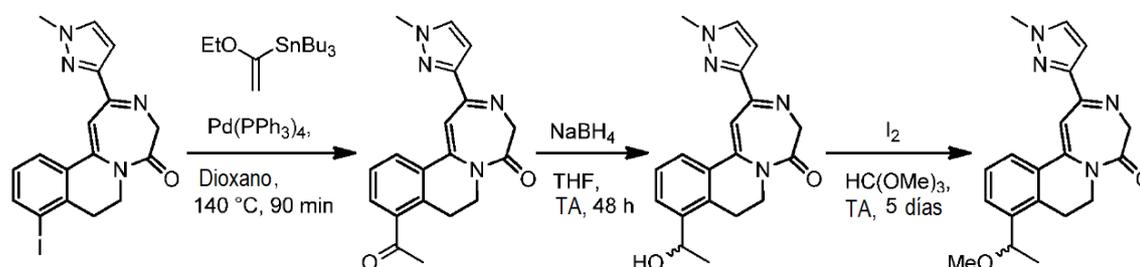
- Ejemplo 45:** 9-(hidroximetil)-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 323.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.52 min.



- 30 **Ejemplo 46:** 9-(hidroximetil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 323.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.49 min.



Ejemplo 47: 9-(1-metoxietil)-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona.



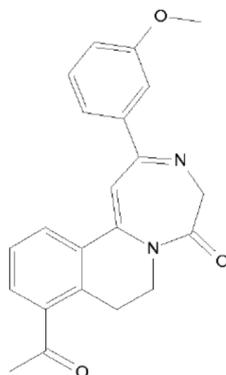
5 Etapa 1. 9-acetil-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. 47-1. Una mezcla de 9-yodo-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-[1,4] diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona (Ejemplo 31) (2.0 g, 4.78 mmol), tributil(1-etoxivinil) estannano (2.02 ml, 5.98 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (276 mg, 0.24 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) fue calentado a 140°C durante 90 min. La mezcla se filtró a continuación y se concentró al vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía instantánea (SiO₂, DCM a DCM/MeOH 95:5). El aceite marrón obtenido se recogió en THF (100 mL) y se trató con 0.1N aq. solución de HCl (48 ml, 4.78 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. La mezcla se diluyó luego con AcOEt y se lavó con una solución acuosa saturada de AcOEt de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía instantánea (SiO₂, DCM a DCM/MeOH 95:5) para dar un aceite marrón que se suspendió en Et₂O. La suspensión se filtró y la torta del filtro se secó a vacío para dar el compuesto del título (912 mg) como un sólido amarillo. UPLC-MS: MS 335.0 (M+H⁺); UPLC rt 0.62 min. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ ppm 2.62 (s, 3 H); 3.24 (t, J=6.06 Hz, 2 H); 3.81 (t, J=6.45 Hz, 2 H); 3.92 (s, 3 H); 4.49 (br. s., 2 H); 6.81 (br. s., 1 H); 7.17 (s, 1 H); 7.34 - 7.45 (m, 2 H); 7.77 (d, J=7.82 Hz, 1 H); 7.84 (d, J=7.82 Hz, 1 H).

20 Etapa 2. 9-(1-hidroxietil)-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. 47-2. Una solución de 47-1 (400 mg, 1.20 mmol) en THF (30 mL) se trató con NaBH₄ (23 mg, 0.60 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla se diluyó a continuación con AcOEt y se lavó con H₂O. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía instantánea (SiO₂, DCM a DCM/MeOH 95:5) para proporcionar un aceite amarillo que se suspendió en Et₂O. La suspensión se filtró y la torta del filtro se secó a vacío para dar el compuesto del título (145 mg) como un sólido amarillo claro. UPLC-MS: MS 337.3 (M+H⁺); UPLC rt 0.60 min. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ ppm 1.49 (d, J=6.26 Hz, 3 H); 1.82 - 1.96 (m, 1 H); 2.86 - 3.09 (m, 2 H); 3.75 - 3.99 (m, 2 H); 3.92 (s, 3 H); 4.48 (d, J=12.12 Hz, 2 H); 5.17 (d, J=3.52 Hz, 1 H); 6.82 (br. s., 1 H); 7.19 (s, 1 H); 7.32 - 7.40 (m, 2 H); 7.61 (d, J=7.82 Hz, 1 H); 7.64 (d, J=7.82 Hz, 1 H).

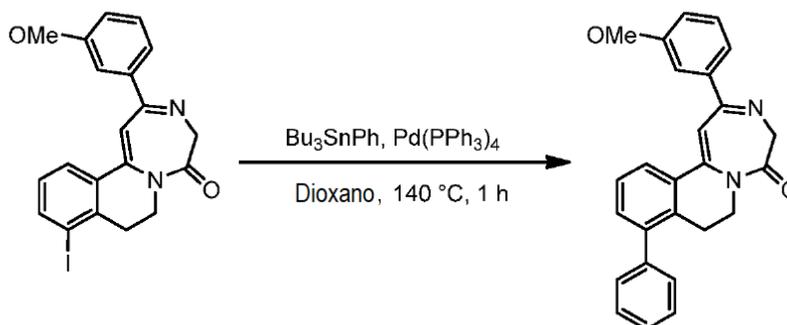
30 Etapa 3. 9-(1-metoxietil)-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. Ejemplo 47. Una solución de 47-2 (120 mg, 0.36 mmol) en ortoformiato de trimetilo (2.0 ml, 18.1 mmol) se trató con I₂ (55 mg, 0.22 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. La mezcla se recogió luego en DCM y se lavó con una solución acuosa saturada de Na₂S₂O₃. La fase orgánica se secó luego sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía instantánea (SiO₂, DCM a DCM/MeOH 9:1) dio un aceite amarillo que se recristalizó en heptano para dar el compuesto del título (79 mg) como un sólido blanco. UPLC-MS: MS 351.4 (M+H⁺); UPLC rt 0.73 min. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ ppm 1.42 (d, J=6.65 Hz, 3 H); 2.91 - 3.05 (m, 2 H); 3.25 (s, 3 H); 3.87 (t, J=6.26 Hz, 2 H); 3.92 (s, 3 H); 4.48 (br. s., 2 H); 4.56 (q, J=6.65 Hz, 1 H); 6.81 (br. s., 1 H); 7.19 (s, 1 H); 7.31 - 7.39 (m, 2 H); 7.47 (d, J=7.82 Hz, 1 H); 7.63 (d, J=7.82 Hz, 1 H).

Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 47 y sustituyendo los reactivos apropiados, materiales de partida y métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

5 **Ejemplo 48:** 9-acetil-2-(3-metoxifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 361.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.90 min.



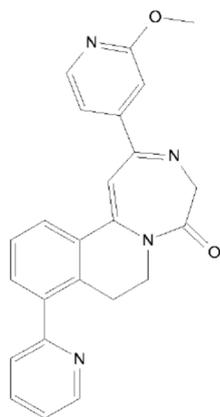
Ejemplo 49: 2-(3-metoxifenil)-9-fenil-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona.



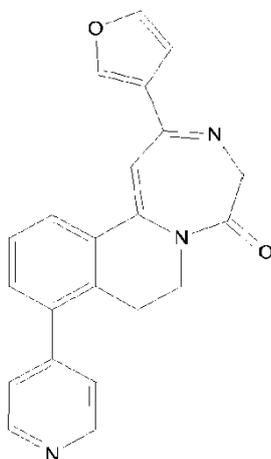
10 Una mezcla de 9-yodo-2-(3-metoxifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona (Ejemplo 30) (250 mg, 0.56 mmol), tributil(fenil)estannano (202 μ L, 1.10 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (33 mg, 0.03 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) se calentó en un reactor de microondas a 140°C para 1 h. La mezcla se filtró a continuación y se concentró a vacío. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía instantánea (SiO₂, hexano a hexano/AcOEt 3:1) para dar un aceite amarillo que se recristalizó en heptano para proporcionar el compuesto del título (144 mg) como un sólido blanco. UPLC-MS: MS 395.1 (M+H⁺); UPLC rt 1.20 min. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ ppm 2.90 (t, *J*=6.06 Hz, 2 H); 3.79 (t, *J*=6.26 Hz, 2 H); 3.86 (s, 3 H); 4.53 (br. s., 2 H); 6.97 (s, 1 H); 6.97 - 7.04 (m, 1 H); 7.28 - 7.37 (m, 3 H); 7.37 - 7.51 (m, 7 H); 7.68 (t, *J*=4.50 Hz, 1 H).

Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 49 y sustituyendo los reactivos apropiados, materiales de partida y métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

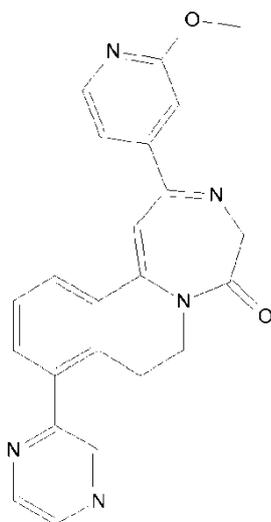
20 **Ejemplo 50:** 2-(2-metoxipiridin-4-il)-9-(piridin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 397.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.95 min.



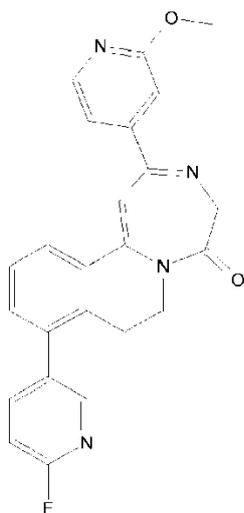
Ejemplo 51: 2-(furan-3-yl)-9-(piridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 356.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.65 min.



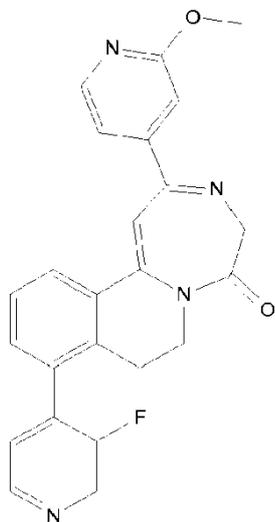
5 **Ejemplo 52:** 2-(2-metoxipiridin-4-il)-9-(pirazin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 398.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.91 min.



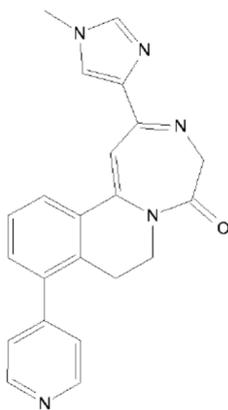
Ejemplo 53: 9-(6-fluoropiridin-3-il)-2-(2-metoxipiridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 415.2 (M+H⁺); UPLC rt 1.06 min.



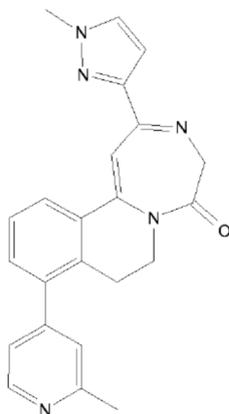
Ejemplo 54: 9-(3-fluoropiridin-4-il)-2-(2-metoxipiridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 415.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.98 min.



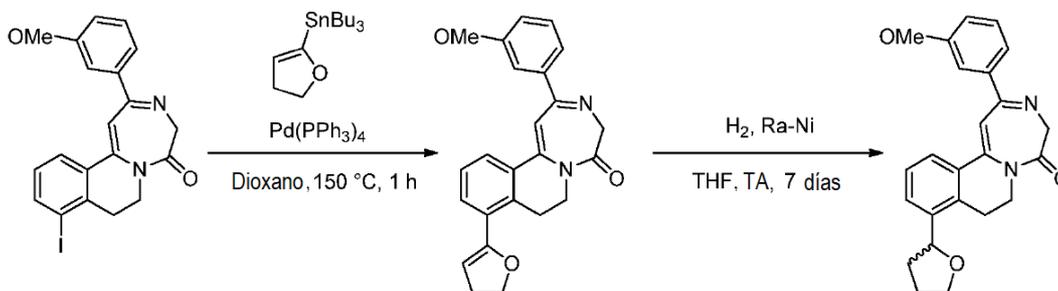
5 **Ejemplo 55:** 2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-(piridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 370.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.48 min.



Ejemplo 56: 2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-9-(2-metilpiridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 384.4 (M+H⁺); UPLC rt 0.60 min.



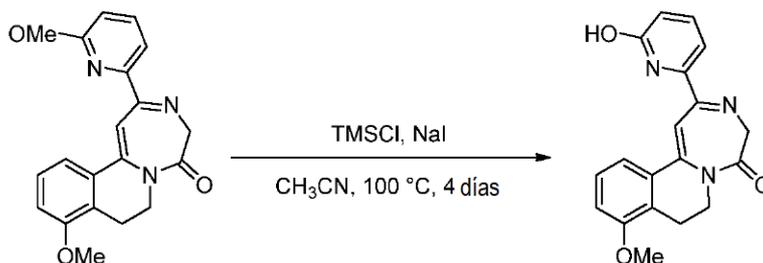
Ejemplo 57: 2-(3-metoxifenil)-9-(tetrahidrofuran-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona:



5 Etapa 1. 9-(4,5-dihidrofuran-2-il)-2-(3-metoxifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. 57-1. Una
mezcla de 9-yodo-2-(3-metoxifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona (Ejemplo 30) (1.0 g, 2.25
10 mmol), tributil(4,5-dihidrofuran-2-il)estannano (1,21 g, 3,38 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0.13 g, 0.11 mmol) en 1,4-dioxano (10
mL) se calentaron en un reactor de microondas a 150°C durante 90 min. La mezcla se diluyó a continuación con AcOEt
y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el producto crudo obtenido se purificó por cromatografía instantánea (SiO₂,
heptano a heptano/AcOEt 1:1) para dar un sólido marrón, que se suspendió en heptano y se calentó a reflujo. La
suspensión se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego se filtró. La torta del filtro se secó luego al vacío para
proporcionar el compuesto del título (543 mg) como un sólido beige. UPLC-MS: MS 387.2 (M+H⁺); UPLC rt 1.10 min.

15 Etapa 2. 2-(3-metoxifenil)-9-(tetrahidrofuran-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5 (4H)-ona. Ejemplo 57.
Una mezcla de 57-1 (300 mg, 0.78 mmol) y Níquel Raney (50 mg, 1.32 mmol) en THF se evacuó a vacío y se colocó
en una atmósfera de H₂. El proceso se repitió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 días bajo H₂. La
mezcla de reacción se filtró a continuación y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía
instantánea (SiO₂, heptano a AcOEt) para proporcionar el compuesto del título (12 mg) como un sólido beige. UPLC-
20 MS: MS 389.3 (M+H⁺); UPLC rt 0.97 min. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d): δ ppm 1.72 (dq, J=12.27, 7.64 Hz,
1 H); 2.05 (quin, J=7.14 Hz, 2 H); 2.32 - 2.44 (m, 1 H); 2.82 - 3.06 (m, 2 H); 3.71 - 3.84 (m, 1 H); 3.86 (s, 3 H); 3.92 -
4.09 (m, 2 H); 4.11 - 4.21 (m, 1 H); 4.51 (br. s., 2 H); 5.09 (t, J=7.23 Hz, 1 H); 6.94 (s, 1 H); 7.00 (dd, J=8.21, 2.35 Hz,
1 H); 7.28 - 7.41 (m, 3 H); 7.42 - 7.50 (m, 1 H); 7.60 (dd, J=7.62, 3.71 Hz, 2 H).

Ejemplo 58: 9-metoxi-2-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,11-a]isoquinolin-5(4H)-ona.

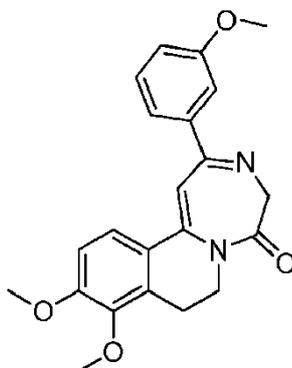


5 Una mezcla de 9-metoxi-2-(6-metoxipiridin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona Ejemplo 9 (140 mg, 0.40 mmol), NaI (156 mg, 1.04 mmol), TMSCl (768 μ L, 6.01 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se calentó a 100°C durante 4 días. La mezcla se diluyó luego con AcOEt, se lavó con una solución acuosa de Na₂S₂O₃ (10%) y H₂O. A

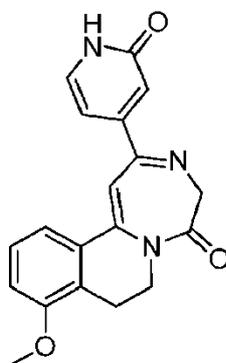
10 continuación, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo obtenido se suspendió en un pequeño volumen de DMF y el precipitado se filtró y se lavó con Et₂O. La torta del filtro se secó a vacío para proporcionar el Ejemplo 58 (16 mg) como un sólido beige. UPLC-MS: MS 336.4 (M+H⁺); UPLC rt 0.94 min. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 2.92 (t, *J*=6.06 Hz, 2 H); 3.86 (s, 3 H); 3.93 (t, *J*=6.26 Hz, 2 H); 4.52 (s, 2 H); 7.05 (d, *J*=8.27 Hz, 1 H); 7.27 (d, *J*=8.28 Hz, 1 H); 7.45 (t, *J*=8.07 Hz, 1 H); 7.49 (s, 1 H); 7.75 (d, *J*=8.07 Hz, 1 H); 7.79 (d, *J*=7.27 Hz, 1 H); 7.88 - 7.94 (m, 1 H).

Siguiendo los procedimientos descritos anteriormente y sustituyendo los reactivos apropiados, los materiales de partida y los métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

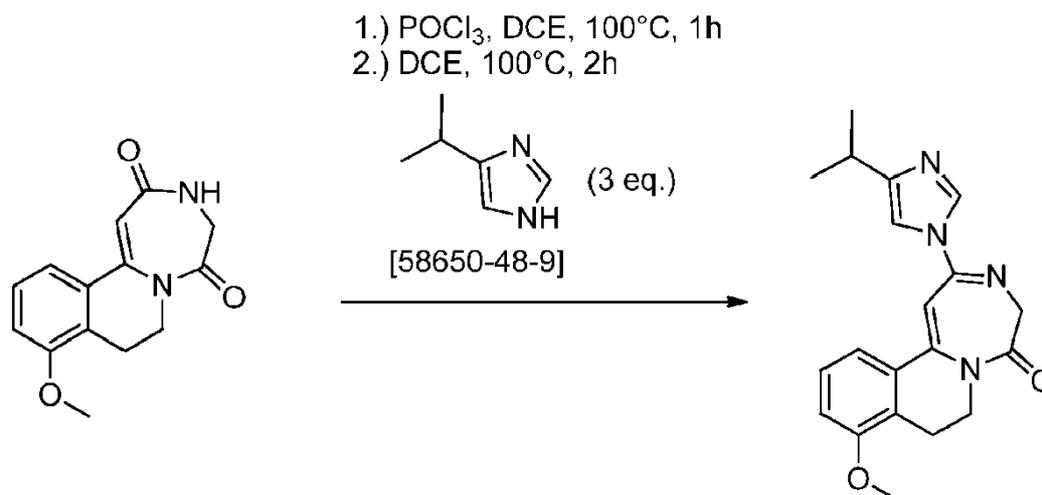
15 **Ejemplo 59:** 9,10-dimetoxi-2-(3-metoxifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 379.5 (M+H⁺); UPLC rt 0.87 min.



Ejemplo 60: 9-metoxi-2-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 336.0 (M+H⁺); UPLC rt 0.84min.



20 **Ejemplo 61:** 2-(4-isopropil-1H-imidazol-1-il)-9-metoxi-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona.

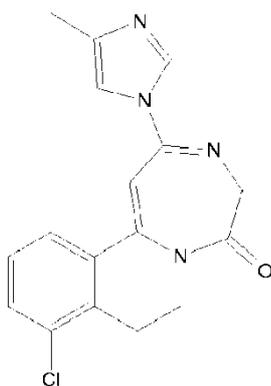


5 A una solución en agitación de 9-metoxi-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-diona (80 mg, 0.31 mmol) en 1,2-dicloroetano (8 mL) se añadió POCl_3 (0.058 mL, 0.62 mmol) y la suspensión amarilla resultante se agitó a 100°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida hasta sequedad. El compuesto de cloro crudo resultante se disolvió en 1,2-dicloroetano (8 mL), se añadió 4-isopropil-1H-imidazol (102 mg, 0.93 mmol) y la mezcla se agitó a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice (eluyente: gradiente de 0% a 100% de acetato de etilo/ciclohexano en 30 min) para producir 15 mg de un sólido marrón.

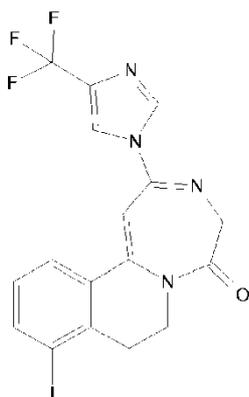
10 Purificación adicional mediante SFC (columna: Diol 5 μm , 250 x 30 mm, 60A, Princeton; eluyente: 13% MeOH/ CO_2 durante 0.5 minutos, luego desde 13% MeOH/ CO_2 a 18% MeOH/ CO_2 en 6 minutos; 18% de MeOH/ CO_2 a 50% de MeOH/ CO_2 en 1 minuto, flujo de 100 mL/min, detección de UV a 220 nm) generó el compuesto del título (9 mg). UPLC-MS: MS 351.3 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0.90 min. ^1H RMN (400 MHz, $\text{ClOROFORMO}-d$): δ ppm 1.35 (d, $J=6.8$ Hz, 6 H), 2.95 (t, $J=6.2$ Hz, 2 H), 3.03 - 3.19 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.92 - 4.05 (m, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 6.87 - 7.05 (m, 2 H), 7.19 - 7.58 (m, 4 H).

Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 61 y sustituyendo los reactivos apropiados, materiales de partida y métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

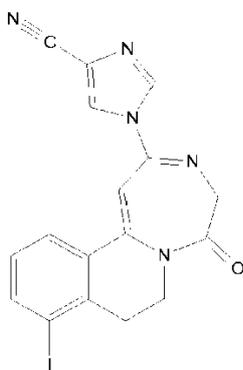
20 **Ejemplo 62:** 9-cloro-2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 326.9 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0.81 min.



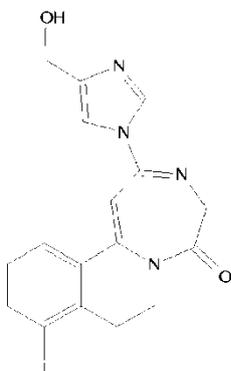
Ejemplo 63: 9-yodo-2-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 473.1 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 1.14 min.



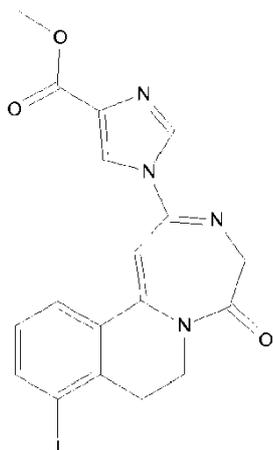
Ejemplo 64: 1-(9-yodo-5-oxo-4,5,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2-il)-1H-imidazol-4-carbonitrilo. UPLC-MS: MS 430.0 (M+H⁺); UPLC rt 1.01 min.



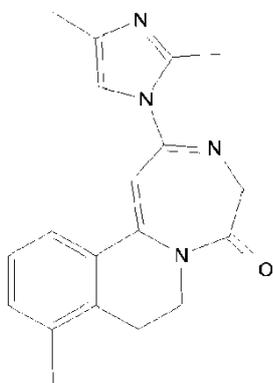
5 **Ejemplo 65:** 2-(4-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-il)-9-yodo-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 435.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.80 min.



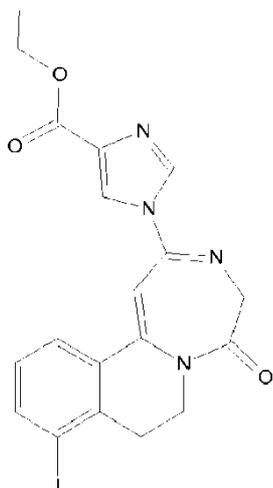
Ejemplo 66: 1-(9-yodo-5-oxo-4,5,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2-il)-1H-imidazol-4-carboxilato de metil. UPLC-MS: MS 463.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.97 min.



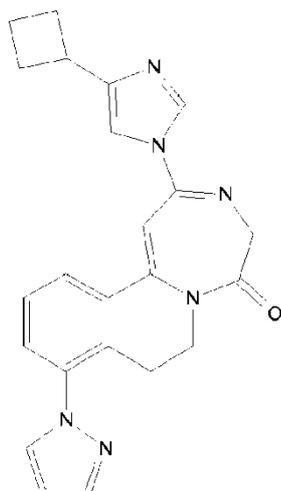
Ejemplo 67: 2-(2,4-dimetil-1H-imidazol-1-il)-9-yodo-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 433.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.78 min.



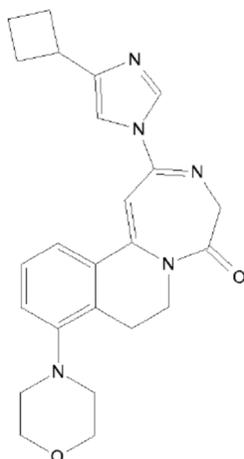
5 **Ejemplo 68:** 1-(9-yodo-5-oxo-4,5,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2-il)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo. UPLC-MS: MS 477.1 (M+H⁺); UPLC rt 1.02 min.



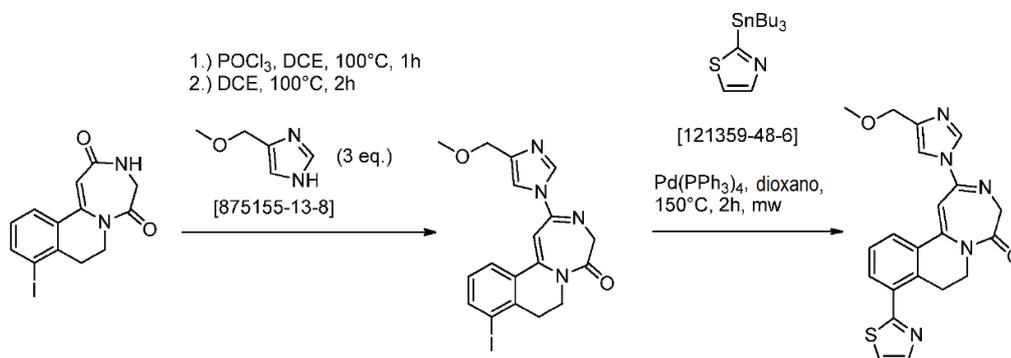
Ejemplo 69: 2-(4-ciclobutil-1H-imidazol-1-il)-9-(1H-pirazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 399.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.85 min.



Ejemplo 70: 2-(4-ciclobutil-1H-imidazol-1-il)-9-morfolino-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 418.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.94 min.



5 **Ejemplo 71:** 2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-9-(tiazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,11-a]isoquinolin-5(4H)-ona.



10

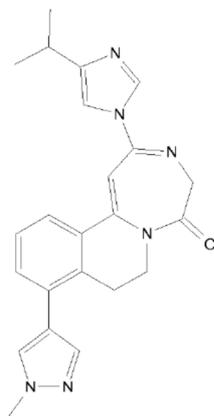
Etapa 1: 9-yodo-2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. 71-1. A una solución en agitación de 9-yodo-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-diona (1.78 g, 5.03 mmol) en 1,2-dicloroetano (50 mL) se añadió POCl₃ (0.94 mL, 10.1 mmol) y la suspensión resultante se agitó a 100°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida hasta sequedad. Para la eliminación completa de POCl₃, el residuo se recogió en tolueno y se evaporó dos veces nuevamente y se secó a alto vacío. El compuesto de cloro crudo resultante se disolvió en 1,2-dicloroetano (50 mL), se añadió 4-(metoximetil)-1H-imidazol (2.24 g, 20.0 mmol) y la mezcla se agitó a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se diluyó con DCM. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla se

extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en crudo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (Biotage Isolera Four, eluyente: AcOEt/DCM 9:1 isocrático durante 10 min, luego de MeOH al 1% en DCM a MeOH al 2.5% en DCM en 12 min) para producir 1.44 g de una espuma color marrón rojizo. La purificación adicional mediante SFC (columna: PPU 5 μ m, 250 x 30 mm, 60A, Princeton; eluyente: isocrático al 5% MeOH/CO₂ durante 23 minutos; flujo 100 mL/min; detección UV a 220 nm) dio el compuesto del título (739 mg). UPLC-MS: MS 403.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.98 min.

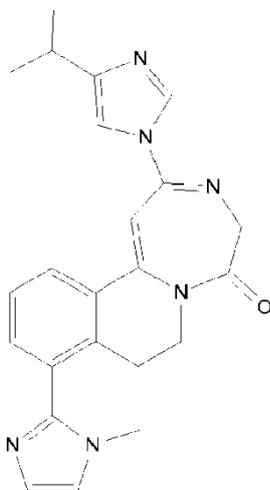
Etapa 2: 2-(4 (metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-9-(tiazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. Ejemplo 71. A una solución desgasificada de 9-yodo-2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolina-5(4H)-ona (191 mg, 0.43 mmol) y 2-(tributylestannil)tiazol (239 mg, 0.64 mmol) en dioxano (4 mL) se añadió Pd(PPh₃)₄ (25 mg, 0.021 mmol) y la mezcla se calentó en el microondas a 150°C durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en crudo se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (Biotage Isolera Four, eluyente: de MeOH al 1% en DCM a MeOH al 5% en DCM en 18 min) para producir el compuesto del título (64 mg). UPLC-MS: MS 406.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.81 min. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3.18 - 3.31 (m, 5 H), 3.78 (t, *J*=6.0 Hz, 2 H), 4.30 (s, 4 H), 7.18 (s, 1 H), 7.55 (t, *J*=7.9 Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.86 (d, *J*=7.7 Hz, 1 H), 7.93 (d, *J*=3.3 Hz, 1 H), 8.04 (d, *J*=3.3 Hz, 1 H), 8.13 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H).

Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 71 y sustituyendo los reactivos apropiados, materiales de partida y métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

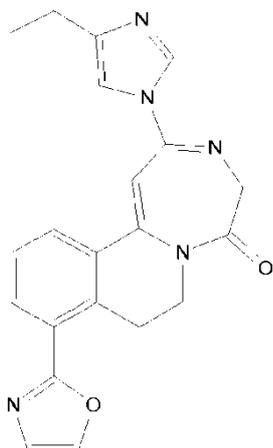
20 **Ejemplo 72:** 2-(4-isopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 401.4 (M+H⁺); UPLC rt 0.82 min.



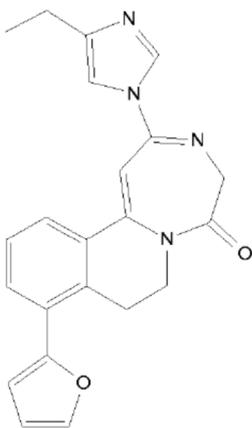
Ejemplo 73: 2-(4-isopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 401.3 (M+H⁺); UPLC rt 0.55 min.



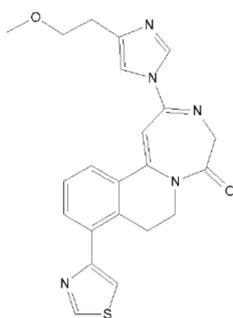
25 **Ejemplo 74:** 2-(4-etil-1H-imidazol-1-il)-9-(oxazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 374.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.75 min.



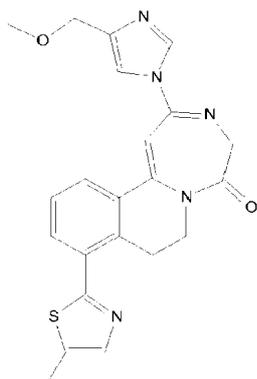
Ejemplo 75: 2-(4-etil-1H-imidazol-1-il)-9-(furan-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 373.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.92 min.



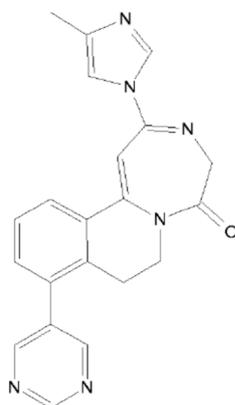
5 **Ejemplo 76:** 2-(4-(2-metoxietil)-1H-imidazol-1-il)-9-(furan-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 420.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.75 min.



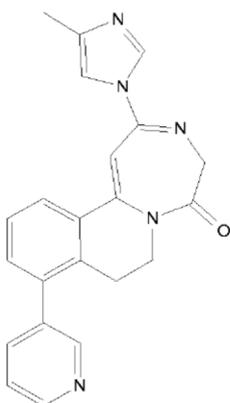
Ejemplo 77: 2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-9-(5-metiltiazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 420.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.92 min.



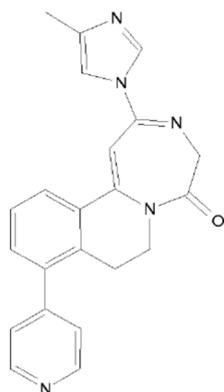
Ejemplo 78: 2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-9-(pirimidin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 371.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.61 min.



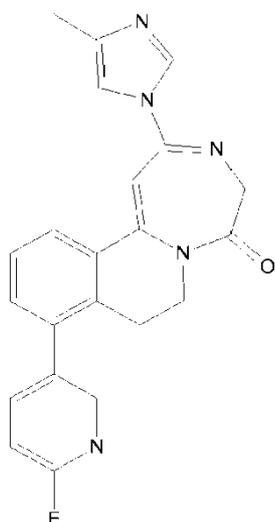
5 **Ejemplo 79:** 2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-9-(piridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 370.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.64 min.



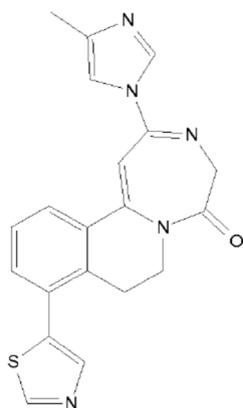
Ejemplo 80: 2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-9-(piridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 370.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.60 min.



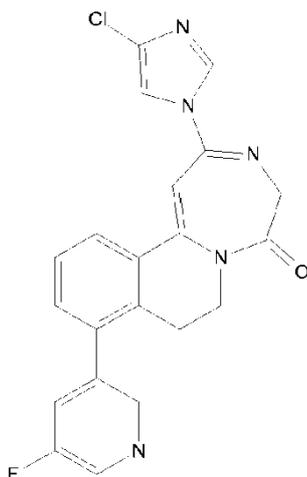
Ejemplo 81: 9-(6-fluoropiridin-3-il)-2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 388.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.76 min.



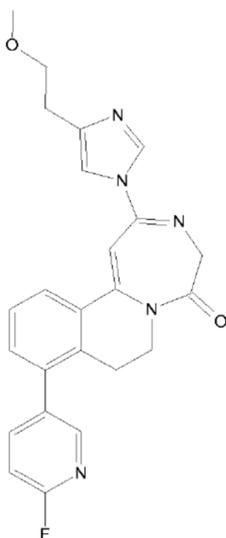
5 **Ejemplo 82:** 2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-9-(tiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 376.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.70 min.



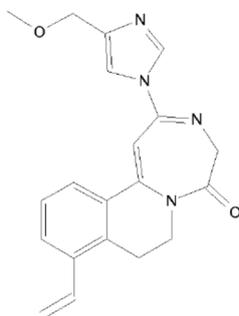
Ejemplo 83: 2-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-9-(5-fluoropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 408.3 (M+H⁺); UPLC rt 0.94 min.



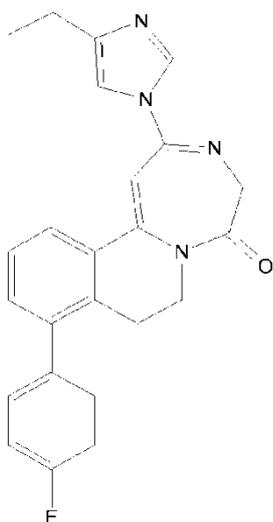
Ejemplo 84: 9-(6-fluoropiridin-3-il)-2-(4-(2-metoxietil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 432.3 (M+H⁺); UPLC rt 0.83 min.



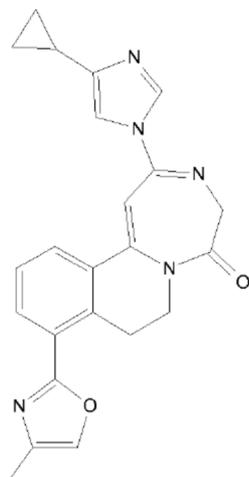
5 **Ejemplo 85:** 2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-9-vinil-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 349.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.86 min.



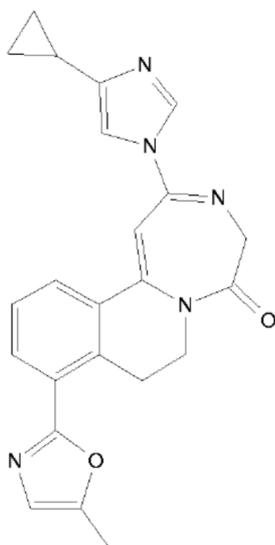
Ejemplo 86: 2-(4-etil-1H-imidazol-1-il)-9-(4-fluorofenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 401.2 (M+H⁺); UPLC rt 1.03 min.



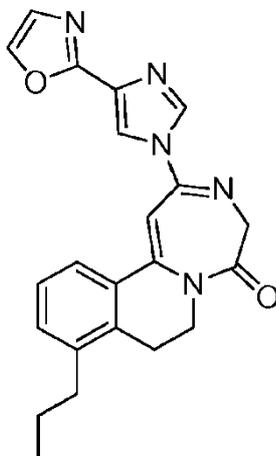
Ejemplo 87: 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(4-metiloxazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 400.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.95 min.



5 **Ejemplo 88:** 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(5-metiloxazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 400.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.94 min.

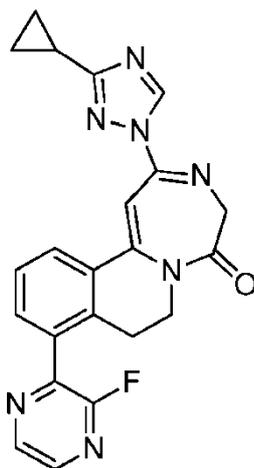


Ejemplo 88a: 2-(4-(oxazol-2-il)-1H-imidazol-1-il)-9-propil-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 388.1 (M+H⁺); UPLC rt 1.00 min.

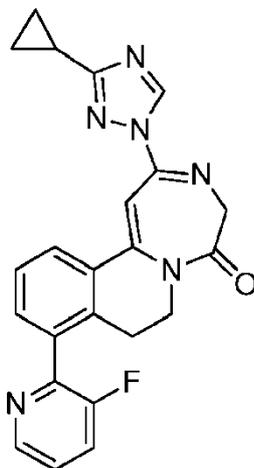


Partiendo del intermedio bromo-[O], en lugar del intermedio yodo-[O]

5 **Ejemplo 88b:** 2-(3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-9-(3-fluoropirazin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 416.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.96 min.

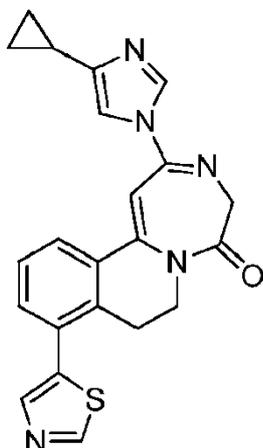


Ejemplo 88c: 2-(3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-9-(3-fluoropiridin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 415.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.98 min.

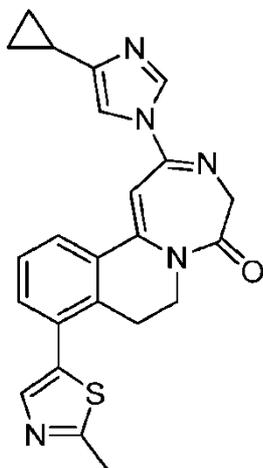


10

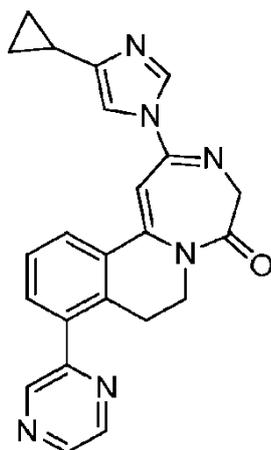
Ejemplo 88d: 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(tiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 402.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.89 min.



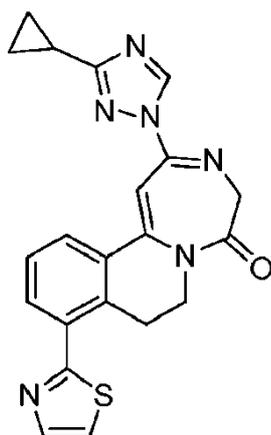
Ejemplo 88e: 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(2-metiltiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 416.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.96 min.



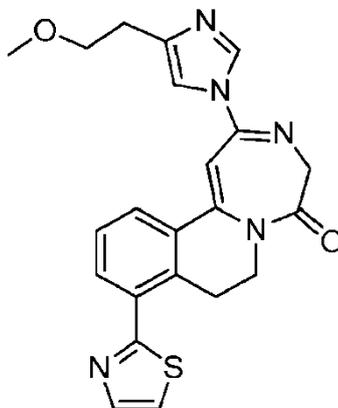
- 5 **Ejemplo 88f** (a partir del precursor descrito en la preparación 17): 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(pirazin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 397.3 (M+H⁺); UPLC rt 0.79 min.



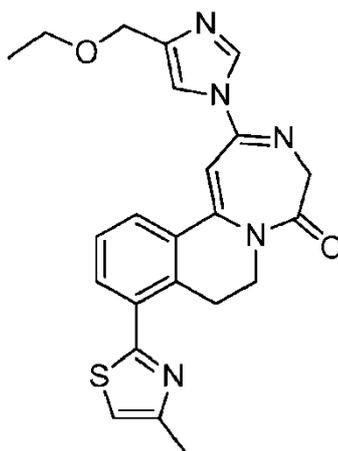
Ejemplo 88g (a partir del precursor descrito en la preparación 17): 2-(3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-9-(tiazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 403.3 (M+H⁺); UPLC rt 1.01 min.



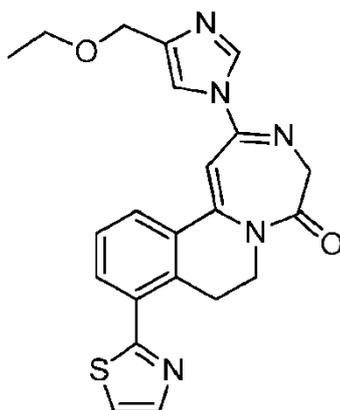
Ejemplo 88h (a partir del precursor descrito en la preparación 17): 2-(4-(2-metoxietil)-1H-imidazol-1-il)-9-(tiazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 420.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.83 min.



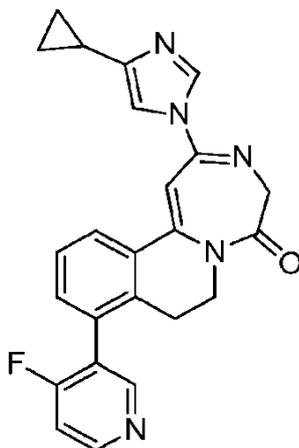
5 **Ejemplo 88i** (a partir del precursor descrito en la preparación 17): 2-(4-(etoximetil)-1H-imidazol-1-il)-9-(4-metiltiazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 434.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.98 min.



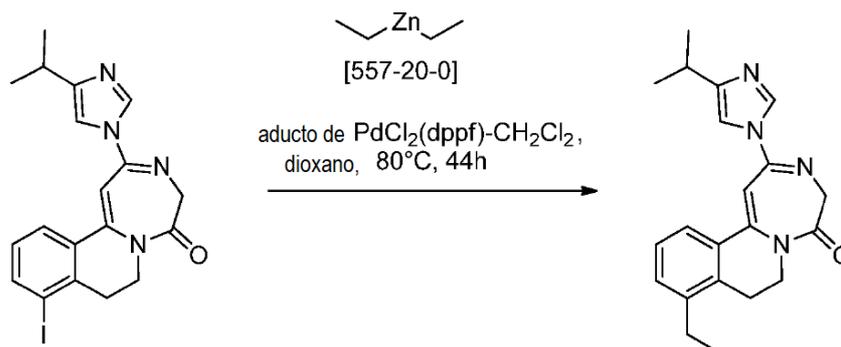
Ejemplo 88j (a partir del precursor descrito en la preparación 17): 2-(4-(etoximetil)-1H-imidazol-1-il)-9-(tiazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 420.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.88 min.



Ejemplo 88k (a partir del precursor descrito en la preparación 17): 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(4-fluoropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 414.3 (M+H⁺); UPLC rt 0.83 min.



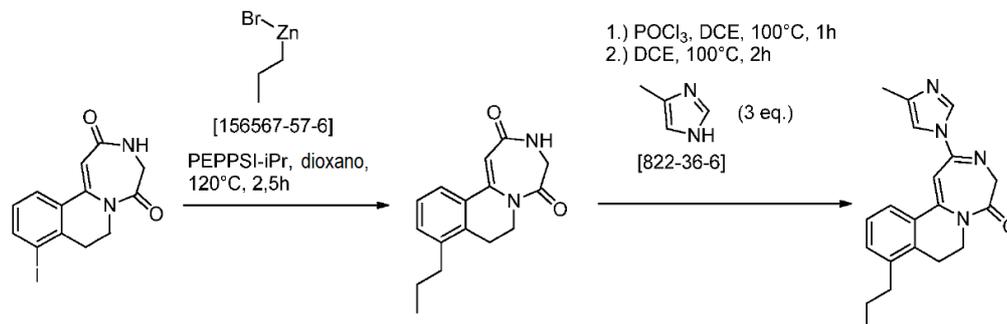
5 **Ejemplo 89**: 9-etil-2-(4-isopropil-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona.



10 A una solución desgasificada de 9-yodo-2-(4-isopropil-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona (20 mg, 0.045 mmol) y un aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (2 mg, 2.24 μmol) en dioxano (1 mL) se añadió dietilzinc (135 μL, 0.135 mmol, 1M en hexano) y la mezcla se calentó en el microondas a 80°C durante 44 h. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y luego se diluyó con AcOEt y HCl acuoso 2M. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante SFC (columna: Diol 5 μm, 250 x 30 mm, 60A, Princeton; eluyente: MeOH al 7%/CO₂ durante 1 minuto, luego desde MeOH al 7%/CO₂ hasta MeOH al 12%/CO₂ en 6 minutos flujo 100 mL/min, detección UV a 220 nm) para producir el compuesto del título (5 mg). UPLC-MS: MS 349.2 (M+H⁺); UPLC rt 1.01 min. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*):

15 δ ppm 1.21 - 1.28 (m, 9 H) 2.72 (q, J=7.4 Hz, 2 H) 2.85 - 2.92 (m, 1 H) 2.96 (t, J=6.2 Hz, 2 H) 3.91 (t, J=6.3 Hz, 2 H) 4.35 (br. s., 2 H) 6.61 (s, 1 H) 7.18 (s, 1 H) 7.27 - 7.38 (m, 2 H) 7.52 (d, J=7.3 Hz, 1 H) 7.93 (s, 1 H).

Ejemplo 90: 2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-9-propil-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona.



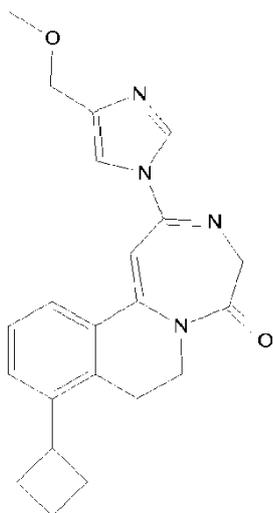
Etapa 1: 9-propil-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-diona. 90-1. A una solución desgasificada de 9-yodo-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4] diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-diona (1.0 g, 2.82 mmol) y propilzinc(II)-bromuro (14.1 mL, 7.05 mmol, 0.5M en THF) en dioxano (28 mL) se añadió PEPPSI-iPr (0.29 g, 0.424 mmol) en argón y la mezcla se calentó en un recipiente a presión a 120°C durante 2.5 h. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se suspendió en DCM/MeOH (9:1, v/v), se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se evaporó a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (Biotage Isolera Four, eluyente: de MeOH al 1% en DCM a MeOH al 10% en DCM en 35 min) para producir el producto como un aceite. El compuesto del título se cristalizó en dietil éter para proporcionar cristales amarillos (370 mg). UPLC-MS: MS 271.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.86 min.

Etapa 2: 2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-9-propil-7,8-dihidro-[1,4] diazepino [7,1-a] isoquinolin-5(4H)-ona. Ejemplo 90. A una solución en agitación de 9-propil-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-diona (370 mg, 1.36 mmol) en 1,2-dicloroetano (14 mL) se añadió POCl₃ (0.25 mL, 2.73 mmol) y la suspensión resultante se agitó a 100°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida hasta sequedad. Para la eliminación completa de POCl₃, el residuo se recogió en tolueno y se evaporó dos veces nuevamente y se secó a alto vacío.

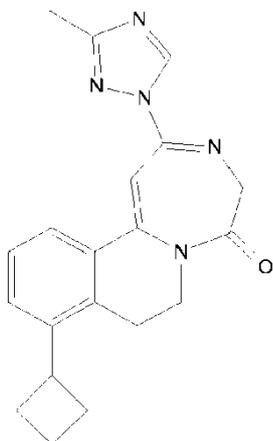
El compuesto de cloro crudo resultante se disolvió en 1,2-dicloroetano (14 mL), se añadió 4-metil-1H-imidazol (335 mg, 4.08 mmol) y la mezcla se agitó a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se diluyó con DCM. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (Biotage Isolera Four, eluyente: MeOH al 1% en DCM durante 5 min, luego a MeOH al 5% en DCM en 25 min, luego MeOH al 5% en DCM durante 3 min) a rinde 153 mg de una espuma roja. Purificación adicional mediante SFC (columna: Diol 5 µm, 250 x 30 mm, 60A, Princeton; eluyente: MeOH al 11%/CO₂ durante 1 minuto, luego desde MeOH al 11%/CO₂ hasta MeOH al 16%/CO₂ en 6 minutos; flujo 100 mL/min; detección UV a 220 nm) dio el compuesto del título que se cristalizó en dietil éter (55 mg). UPLC-MS: MS 335.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.92 min. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.92 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 1.52 (sxt, J=7.3 Hz, 2 H), 2.11 (s, 3 H), 2.61 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 2.90 (br. s., 2 H), 3.79 (br. s., 2 H), 4.21 (br. s., 2 H), 7.10 (s, 1 H), 7.22 - 7.33 (m, 2 H), 7.38 (s, 1 H), 7.84 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 8.11 (s, 1 H).

Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 90 y sustituyendo los reactivos apropiados, materiales de partida y métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

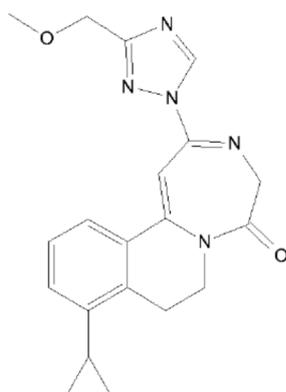
Ejemplo 91: 9-ciclobutil-2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: 377.3 (M+H⁺); UPLC rt 1.01 min.



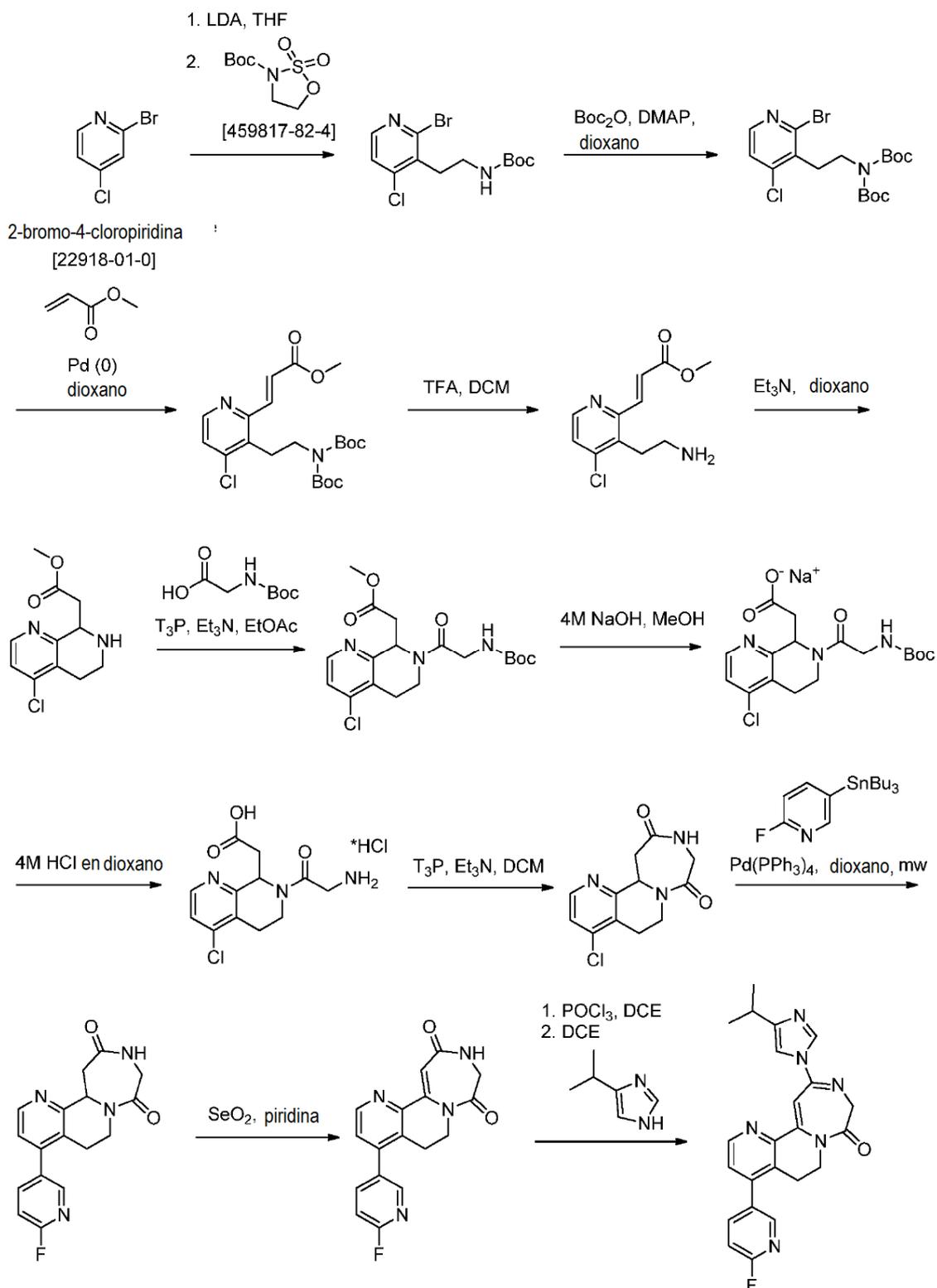
Ejemplo 92: 9-ciclobutil-2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 348.2 (M+H⁺); UPLC rt 1.08 min.



5 **Ejemplo 93:** 9-ciclopropil-2-(3-(metoximetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 364.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.98 min.



Ejemplo 94: 4-(6-fluoropiridin-3-il)-11-(4-isopropil-1H-imidazol-1-il)-5,6-dihidro-[1,4]diazepino[1,7-h][1,7]naftiridin-8(9H)-ona.



5

Etapa 1: (2-(2-bromo-4-cloropiridin-3-il)etil)carbamato de tert-butilo. 94-1. A una solución en agitación de LDA (5.98 mmol) en THF (50 mL) se añadió 2-bromo-4-cloropiridina (1.0 g, 5.20 mmol) a -70°C y la solución resultante se agitó a -70°C durante 1 h. A continuación, se añadió una solución de 2,2-dióxido de tert-butil-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato (1.39 g, 6.24 mmol) en THF (20 mL) a -70°C y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h. Se añadió una solución acuosa saturada de NH₄Cl a -70°C y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con AcOEt (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de

sílice (Biotage Isolera One, eluyente: gradiente de MeOH al 2% en DCM a MeOH al 13% en DCM en 12 min) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1.36 g). UPLC-MS: MS 335.1 (M+H⁺); UPLC rt 1.06 min.

5 Etapa 2: Imidodicarbonato de di-tert-butilo (2-(2-bromo-4-cloropiridin-3-il) etilo). 94-2. A una solución en agitación de (2-(2-bromo-4-cloropiridin-3-il)etil) carbamato de tert-butilo (1.15 g, 3.43 mmol) en dioxano (50 mL) BoC₂O (3.0 g, 13.7 mmol) y DMAP (42 mg, 0.34 mmol) se añadió y la solución amarilla resultante se agitó a reflujo durante 72 h. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con AcOEt (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (Biotage Isolera One, eluyente: gradiente de AcOEt al 6% en ciclohexano a AcOEt al 40% en ciclohexano en 18 min) para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1.42 g). UPLC-MS: MS 435.1 (M+H⁺); UPLC rt 1.36 min.

10 Etapa 3: (E)-metil 3-(3-(2-((di-tert-butoxicarbonil)amino)etil)-4-cloropiridin-2-il)acrilato. 94-3. Una mezcla de 94-2 (700 mg, 1.61 mmol), acrilato de metilo (290 mg, 3.37 mmol), bis(tri-tert-butilfosfina)paladio (0) (25 mg, 0.048 mmol) y N,N-diciclohexil-metilamina (690 mg, 3.53 mmol) en dioxano (10 mL) se agitó bajo argón a 150°C durante 2 h en el microondas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (Biotage Isolera One, eluyente: gradiente de AcOEt al 7% en ciclohexano a AcOEt al 100% en ciclohexano en 18 min) para producir el compuesto del título como un aceite transparente (520 mg). UPLC-MS: MS 441.2 (M+H⁺); UPLC rt 1.37 min.

20 Etapa 4: (E)-metil 3-(3-(2-aminoetil)-4-cloropiridin-2-il)acrilato. 94-4. A una solución en agitación de 94-3 (520 mg, 1.18 mmol) en DCM (10 mL), se añadió TFA (0.91 mL, 11.79 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 64 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se suspendió en éter dietílico. El precipitado blanco se separó por filtración y se lavó con una pequeña cantidad de éter dietílico (2x). La sal de HCl se secó a alto vacío durante la noche para producir el compuesto del título como un sólido blanco (380 mg). UPLC-MS: MS 241.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.50 min.

25 Etapa 5: 2-(4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridin-8-il)acetato de metilo. 94-5. Una solución amarilla de (E)-metil 3-(3-(2-aminoetil)-4-cloropiridin-2-il)acrilato (530 mg, 1.49 mmol) y trietilamina (1.04 mL, 7.47 mmol) en dioxano (10 mL) se agitó a 50°C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (Biotage Isolera One, eluyente: gradiente de MeOH al 2% en DCM a MeOH al 20% en DCM en 14 min) para dar el compuesto del título en forma de un aceite transparente (308 mg). UPLC-MS: MS 241.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.43 min.

30 Etapa 6: 2-(7-(2-((tert-butoxicarbonil)amino)acetil)-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridin-8-il)acetato de metilo. 94-6. A una solución en agitación de 2-(4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridin-8-il)acetato de metilo (320 mg, 1.33 mmol), Boc-glicina (233 mg, 1.33 mmol) y trietilamina (0.37 mL, 2.66 mmol) en AcOEt (7 mL), se añadió T3P (0.93 mL, 1.59 mmol, 50% m/m en DMF) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con AcOEt (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (Biotage Isolera One, eluyente: gradiente desde 0% de AcOEt en ciclohexano hasta 100% de AcOEt en ciclohexano en 21 min) para producir el compuesto del título como un aceite transparente (510 mg). UPLC-MS: MS 398.1 (M+H⁺); UPLC rt 09.5 min.

40 Etapa 7: 2-(7-(2-((tert-butoxicarbonil)amino)acetil)-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridin-8-il)acetato de sodio. 94-7. A una solución en agitación de 2-(7-(2-((tert-butoxicarbonil)amino)acetil)-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridin-8-il)acetato de metilo (540 mg, 1.36 mmol) en MeOH (10 mL), se añadió NaOH acuoso 4N (0.39 mL, 1.56 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se secó a alto vacío durante la noche para producir el compuesto del título como un polvo beige (540 mg) que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. UPLC-MS: MS 384.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.81 min.

50 Etapa 8: cloruro de 2-(8-(carboximetil)-4-cloro-5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8H)-il)-2-oxoetanaminio. 94-8. A una suspensión agitada de 2-(7-(2-((tert-butoxicarbonil)amino)acetil)-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridin-8-il)acetato de sodio (540 mg, 1.41 mmol) en dioxano (10 mL), se añadió HCl 4N en dioxano (1.76 mL, 7.03 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. El precipitado beige se separó por filtración y se lavó con una pequeña cantidad de éter dietílico (2x). La sal de HCl se secó a alto vacío durante la noche para dar el compuesto del título como un sólido beige (590 mg) que contenía una cantidad residual de NaCl. UPLC-MS: MS 284.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.45 min.

55 Etapa 9: 4-cloro-5,6,9,10,12,12a-hexahidro-[1,4]diazepino[1,7-h][1,7]naftiridina-8,11-diona. 94-9. A una solución en agitación de ácido 2-(7-(2-aminoacetil)-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridin-8-il)acético (sal de HCl) (450 mg, 1.41 mmol) y trietilamina (1.17 mL, 8.43 mmol) en DCM (20 mL), se añadió lentamente T3P (1.25 mL, 2.11 mmol, 50% m/m en AcOEt) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con DCM (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea sobre

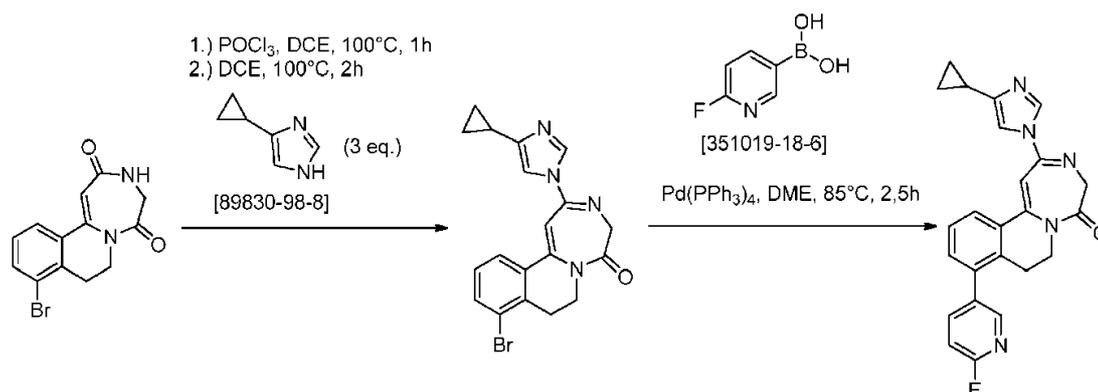
gel de sílice (Biotage Isolera One, eluyente: gradiente de MeOH al 2% en AcOEt a MeOH al 15% en AcOEt en 18 min) para dar el compuesto del título como un sólido beige (66 mg). UPLC-MS: MS 266.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.57 min.

Etapa 10: 4-(6-fluoropiridin-3-il)-5,6,9,10,12,12a-hexahidro-[1,4]diazepino[1,7-h][1,7]naftiridina-8,11-diona. 94-10. A una solución desgasificada de 4-cloro-5,6,9,10,12,12a-hexahidro-[1,4]diazepino[1,7-h][1,7]naftiridina-8,11-diona (66 mg, 0.25 mmol) y 2-fluoro-5-(tributylestannil)piridina (120 mg, 0.31 mmol) en dioxano (2 mL) Pd(PPh₃)₄ (15 mg, 0.012 mmol) y la mezcla se calentó en el microondas a 150°C durante 5 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (Biotage Isolera Four, eluyente: de MeOH al 2% en AcOEt a MeOH al 20% en AcOEt en 21 min) para producir el compuesto del título como un sólido beige (32 mg). UPLC-MS: MS 327.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.58 min.

Etapa 11: 4-(6-fluoropiridin-3-il)-5,6,9,10-tetrahidro-[1,4]diazepino[1,7-h][1,7]naftiridina-8,11-diona. 94-11. Una mezcla de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-5,6,9,10,12,12a-hexahidro-[1,4]diazepino[1,7-h][1,7]naftiridina-8,11-diona (32 mg, 0.098 mmol) y SeO₂ (19 mg, 0.17 mmol) en piridina (1.5 mL) se agitó a 160°C durante 30 min bajo condiciones de microondas. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con AcOEt (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se secó a alto vacío durante la noche para producir el compuesto del título como un sólido beige (32 mg) que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. UPLC-MS: MS 325.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.65 min.

Etapa 12: 4-(6-fluoropiridin-3-il)-11-(4-isopropil-1H-imidazol-1-il)-5,6-dihidro-[1,4]diazepino[1,7-h][1,7]naftiridin-8 (9H)-ona. Ejemplo 94. A una solución en agitación de 4-(6-fluoropiridin-3-il)-5,6,9,10-tetrahidro-[1,4]diazepino[1,7-h][1,7]naftiridina-8,11-diona (31 mg, 0.096 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 mL) de POCl₃ (29.3 mg, 0.19 mmol) y la suspensión resultante se agitó a 100°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida hasta sequedad. Para la eliminación completa de POCl₃, el residuo se recogió en tolueno y se evaporó dos veces nuevamente y se secó a alto vacío. El compuesto de cloro crudo resultante se disolvió en 1,2-dicloroetano (5 mL), se añadió 4-isopropil-1H-imidazol (53 mg, 0.48 mmol) y la mezcla se agitó a 100°C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se diluyó con DCM. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante SFC (columna: DEAP 5 µm, 250 x 30 mm, 60A, Princeton; eluyente: de MeOH al 6%/CO₂ a MeOH al 11%/CO₂ en 11 min; flujo de 100 mL/min; detección de UV en 220 nm) y produjo el compuesto del título como un polvo beige (11 mg). UPLC-MS: MS 417.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.87 min. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.17 - 1.34 (m, 6 H), 2.81 - 2.98 (m, 3 H), 4.05 (br. s., 2 H), 4.40 (s, 2 H), 7.09 (dd, *J*=8.3, 2.8 Hz, 1 H), 7.22 - 7.36 (m, 2 H), 7.77 (td, *J*=7.9, 2.1 Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.23 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H), 8.68 (d, *J*=4.8 Hz, 1 H).

Ejemplo 95-1: 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(6-fluoropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona.



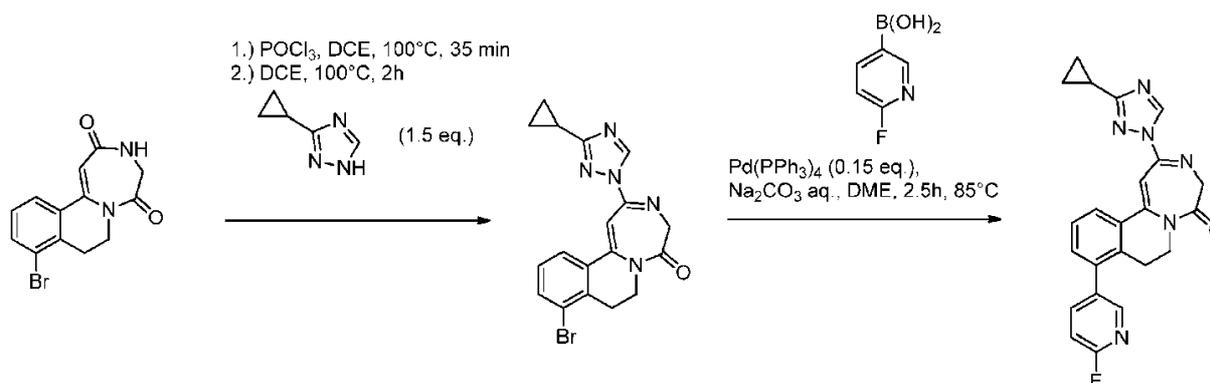
Etapa 1: 9-bromo-2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. 95-1-1. A una solución en agitación de 9-bromo-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-diona (2.0 g, 6.51 mmol) en 1,2-dicloroetano (65 mL) se añadió POCl₃ (1.21 mL, 13.02 mmol) a temperatura ambiente y la suspensión resultante se agitó a 100°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida hasta sequedad. Para la eliminación completa de POCl₃, el residuo se recogió en tolueno y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se secó a alto vacío a temperatura ambiente.

El intermedio de cloro crudo resultante se disolvió en 1,2-dicloroetano (50 mL), se añadió una solución de 4-ciclopropil-1H-imidazol (2.11 g, 19.53 mmol) en 1,2-dicloroetano (15 mL) y la mezcla se agitó a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se diluyó con DCM. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en crudo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (Biotage Isolera Four, eluyente: MeOH al 1% en DCM durante 5 min,

luego MeOH al 1% en DCM a MeOH al 4% en DCM en 25 min, MeOH al 4% en DCM durante 5 minutos) para producir 1.72 g de una espuma color marrón rojizo. Se realizó una segunda cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (Biotage Isolera Four, eluyente: AcOEt al 20% en DCM durante 3 min, luego desde AcOEt al 20% en DCM hasta AcOEt al 80% en DCM en 25 min, seguido de AcOEt al 80% en DCM durante 10 minutos) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (1.48 g). UPLC-MS: MS 397.1/399.1 (M+H⁺); UPLC rt 1.00 min.

Etapa 2: 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(6-fluoropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. Ejemplo 95-1. 9-bromo-2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona (1.48 g, 3.73 mmol), ácido (6-fluoropiridin-3-il)borónico (1.05 g, 7.45 mmol) y una solución de Na₂CO₃ (1.97 g, 18.63 mmol) en agua (14.5 mL) se trató con DME (58 mL). La suspensión se desgasificó, se añadió Pd(PPh₃)₄ (646 mg, 0.56 mmol) y la mezcla se calentó a 85°C durante 2 h. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y se extrajo con agua, solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (Biotage Isolera Four, eluyente: MeOH al 1% en DCM durante 3 min, luego MeOH al 1% en DCM a MeOH al 4% en DCM en 25 min, MeOH al 4% en DCM durante 5 minutos) para producir una espuma beige (1.04 g). El residuo se cristalizó en AcOEt para proporcionar el compuesto del título en forma de cristales blancos (720 mg). UPLC-MS: MS 414.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.95 min. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.66 (d, J=3.4 Hz, 2 H), 0.72 - 0.84 (m, 2 H), 1.70 - 1.88 (m, 1 H), 2.84 (br. s., 2 H), 3.72 (br. s., 2 H), 4.24 (br. s., 2 H), 7.18 (s, 1 H), 7.31 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.47 - 7.57 (m, 2 H), 7.97 - 8.14 (m, 3 H), 8.27 (s, 1 H).

Ejemplo 95-2: 2-(3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-9-(6-fluoropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona.



Etapa 1: 9-bromo-2-(3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. 95-2-1. A una solución en agitación de 9-bromo-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-diona (5.0 g, 16.28 mmol) en 1,2-dicloroetano (203 mL) se añadió POCl₃ (3.03 mL, 32.6 mmol) a temperatura ambiente y la suspensión resultante se agitó a 100°C durante 35 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida hasta sequedad. Para la eliminación completa de POCl₃, el residuo se recogió en tolueno y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se secó a alto vacío a temperatura ambiente.

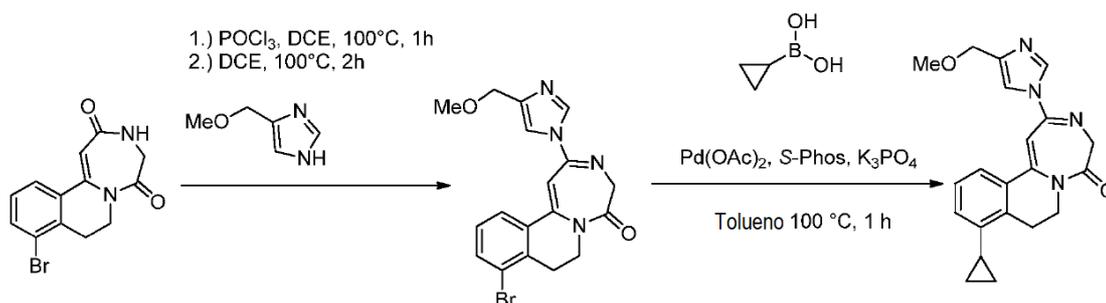
El intermedio de cloro crudo resultante se disolvió en 1,2-dicloroetano (190 mL), una solución de 3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol (2.66 g, 24.37 mmol) en 1,2-dicloroetano (15 mL) y la mezcla se agitó a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se diluyó con DCM. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (Biotage Isolera Four, eluyente: MeOH al 0.5% en DCM durante 3 min, luego MeOH al 0.5% en DCM a MeOH al 2.5% en DCM en 50 min, MeOH al 2.5% en DCM durante 5 minutos) para producir espuma ligeramente roja. El residuo se trituró con AcOEt para producir el compuesto del título como un sólido ligeramente rojo (3.92 g). UPLC-MS: MS 398.2/400.2 (M+H⁺); UPLC rt 1.08 min.

Etapa 2: 2-(3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-9-(6-fluoropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. Ejemplo 95-2. 9-bromo-2-(3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona (5.7 g, 14.31 mmol), ácido (6-fluoropiridin-3-il) borónico (4.03 g, 28.6 mmol) y una solución de Na₂CO₃ (7.58 g, 71.6 mmol) en agua (28 mL) se trató con DME (114 mL). La suspensión se desgasificó, se añadió Pd(PPh₃)₄ (2.48 g, 2.15 mmol) y la mezcla se calentó a 85°C durante 2 h. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida.

El residuo se disolvió en DCM y se extrajo con agua, solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en crudo se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (Biotage Isolera Four, eluyente: AcOEt al 70% en heptano durante 3 min, luego desde AcOEt al 70% en heptano hasta AcOEt al 100% en

heptano en 50 min, AcOEt al 100% en heptano durante 10 minutos) para producir una espuma beige (5.91 g). El residuo se disolvió en DCM (100 mL) y se añadió resina MP-TMT (4.0 g, 0.71 mmol/g) y la mezcla se agitó durante 2.5 h. La resina se separó por filtración y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir una espuma amarilla. La espuma se cristalizó en n-butanol caliente (50 mL) para proporcionar el compuesto del título en forma de cristales blancos (4.8 g). UPLC-MS: MS 415.4 (M+H⁺); UPLC rt 1.02 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.79 - 0.87 (m, 2 H), 0.89 - 0.99 (m, 2 H), 1.98 - 2.07 (m, 1 H), 2.87 (t, J=6.11 Hz, 2 H), 3.72 (t, J=6.11 Hz, 2 H), 4.30 (s, 2 H), 7.05 (s, 1 H), 7.31 (dd, J=8.44, 2.57 Hz, 1 H), 7.47 - 7.56 (m, 2 H), 7.89 - 7.97 (m, 1 H), 8.07 (td, J=8.13, 2.57 Hz, 1 H), 8.30 (d, J=2.45 Hz, 1 H), 9.00 (s, 1 H).

Ejemplo 96-1: 9-ciclopropil-2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona.

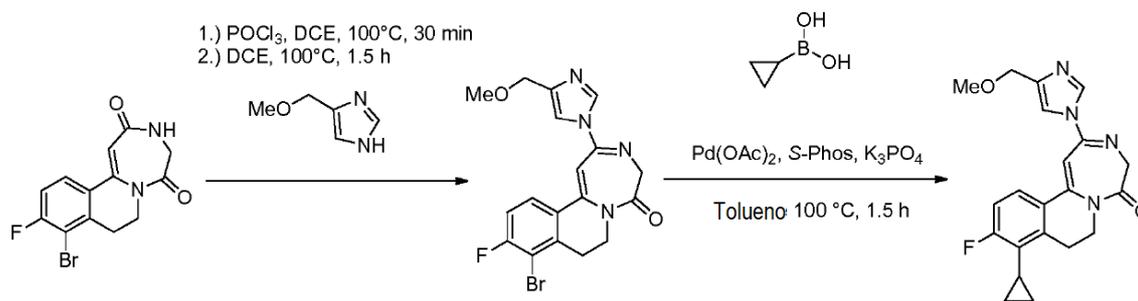


Etapa 1: 9-bromo-2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. 96-1-1. A una solución en agitación de 9-bromo-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-diona (10.0 g, 32.6 mmol) en 1,2-dicloroetano (500 mL) se añadió POCl₃ (6.07 mL, 65.1 mmol) a temperatura ambiente y la suspensión resultante se agitó a 100°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida hasta sequedad. Para la eliminación completa de POCl₃, el residuo se recogió en tolueno y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se secó a alto vacío a temperatura ambiente.

El cloro intermedio crudo resultante (14.85 g) se disolvió en 1,2-dicloroetano (400 mL), una solución de 4-(metoximetil)-1H-imidazol (10.97 g, 98 mmol) en 1,2-dicloroetano (100 mL) se añadió y la mezcla se agitó a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se diluyó con DCM. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice (Biotage Isolera Four, eluyente: AcOEt/DCM 9:1 durante 20 min, a continuación, a partir de 1% de MeOH en DCM al 2.5% de MeOH en DCM en 25 min, 2.5% de MeOH en DCM durante 35 min) para producir 8.35 g de una espuma color marrón rojizo. El residuo se disolvió en AcOEt (50 mL) y se agitó durante la noche mientras cristalizaba el regioisómero deseado. El sólido se filtró, se lavó con una pequeña cantidad de AcOEt y se secó durante la noche a alto vacío para dar el compuesto del título como cristales de color amarillo pálido (2.6 g). UPLC-MS: MS 401.2/403.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.91 min.

Etapa 2: 9-ciclopropil-2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. Ejemplo 96-1. Se disolvió 9-bromo-2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona (7.73 g, 19.26 mmol) en tolueno (155 mL) y se añadieron S-Phos (2.58 g, 6.16 mmol), ácido ciclopropilborónico (3.45 g, 38.5 mmol) y K₃PO₄ (8.59 g, 40.5 mmol). La suspensión se desgasificó, se añadió Pd(OAc)₂ (0.87 g, 3.85 mmol) en atmósfera de argón y la mezcla se calentó a 100°C durante 1 h. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de celite. El residuo se diluyó con DCM y se extrajo con agua, solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (Biotage Isolera Four, eluyente: MeOH al 1% en DCM durante 5 min, luego de MeOH al 1% en DCM a MeOH al 5% en DCM en 60 min, MeOH al 5% en DCM durante 10 minutos) para producir una espuma beige (6.85 g). El residuo se cristalizó en AcOEt para proporcionar el compuesto del título en forma de cristales blancos (5.8 g). UPLC-MS: MS 363.3 (M+H⁺); UPLC rt 0.95 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.50 - 0.72 (m, 2 H), 0.79 - 1.06 (m, 2 H), 1.77 - 2.08 (m, 1 H), 2.93 - 3.14 (m, 2 H), 3.24 (s, 3 H), 3.87 (br. s, 2 H), 4.13 - 4.39 (m, 4 H), 7.09 - 7.21 (m, 2 H), 7.24 - 7.35 (m, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.84 - 7.94 (m, 1 H), 8.20 (s, 1 H).

Ejemplo 96-2: 9-ciclopropil-10-fluoro-2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona.



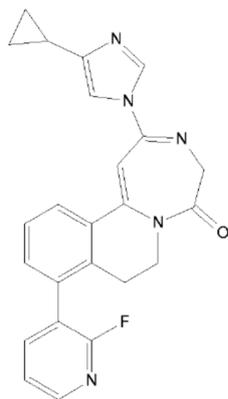
5 Etapa 1: 9-bromo-10-fluoro-2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. 96-2-1. A una solución en agitación de 9-bromo-10-fluoro-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-diona (ver preparación 17a) (4.40 g, 13.53 mmol) en 1,2-dicloroetano (135 mL) se añadió POCl₃ (2.52 mL, 27.1 mmol) a temperatura ambiente y la suspensión resultante se agitó a 100°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida hasta sequedad. Para la eliminación completa de POCl₃, el residuo se recogió en tolueno y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se secó a alto vacío a temperatura ambiente.

10 El intermedio de cloro crudo resultante (4.65 g) se disolvió en 1,2-dicloroetano (135 mL), se añadió 4-(metoximetil)-1H-imidazol (6.07 g, 54.1 mmol) y la mezcla se agitó a 100°C durante 1.5 h. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se diluyó con DCM. Se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (Biotage Isolera Four, eluyente: MeOH al 0.5% en DCM durante 5 min, luego MeOH al 0.5% en DCM a MeOH al 4% en DCM en 50 min, MeOH al 4% en DCM durante 10 minutos) para producir una espuma beige. El residuo se trituró con AcOEt para producir cristales beige. Para una separación de regioisómero completa, los cristales se cristalizaron una vez más desde AcOEt (25 mL) y se agitaron durante la noche. El sólido se filtró, se lavó con una pequeña cantidad de AcOEt y se secó durante una noche a alto vacío para dar el compuesto del título como cristales de color amarillo pálido (1.5 g). UPLC-MS: MS 419.2/421.2 (M+H⁺); UPLC rt 3.22 min (método de 10 min).

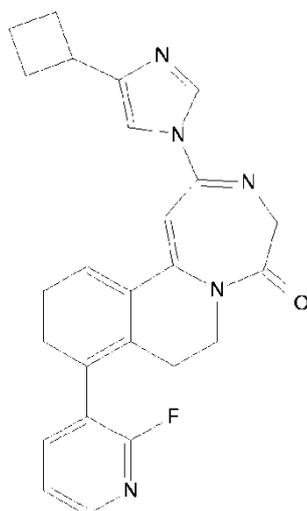
20 Etapa 2: 9-ciclopropil-10-fluoro-2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. Ejemplo 96-2. 9-bromo-10-fluoro-2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona (1.5 g, 3.58 mmol) se disolvió en tolueno (36 mL) y se añadieron S-Phos (0.47 g, 1.14 mmol), ácido ciclopropilborónico (0.615 g, 7.16 mmol) y K₃PO₄ (1.59 g, 7.51 mmol). La suspensión se desgasificó, se añadió Pd(OAc)₂ (0.16 g, 0.72 mmol) en atmósfera de argón y la mezcla se calentó a 100°C durante 1.5 h. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de celite. El residuo se diluyó con DCM y se extrajo con agua, solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en crudo se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (Biotage Isolera Four, eluyente: 50% de AcOEt en DCM durante 5 min, luego de 50% de AcOEt en DCM a 100% de AcOEt en DCM en 40 min, seguido de 100% de AcOEt en DCM durante 10 min)) para producir una espuma. Se realizó una segunda cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (Biotage Isolera Four, eluyente: MeOH al 0.5% en DCM durante 4 min, luego MeOH al 0.5% en DCM a MeOH al 4% en DCM en 60 min, MeOH al 4% en DCM durante 20) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. El residuo se disolvió en DCM y se añadió resina MP-TMT (0.71 mmol/g) y la mezcla se agitó durante 2.5 h. La resina se separó por filtración y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir una espuma amarilla. La espuma se cristalizó en n-butanol caliente para proporcionar el compuesto del título en forma de cristales blancos (683 mg). UPLC-MS: MS 381.3 (M+H⁺); UPLC rt 3.53 min (método de 10 min). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.55 - 0.64 (m, 2 H), 0.94 - 1.04 (m, 2 H), 1.67 - 1.78 (m, 1 H), 3.08 (t, J=5.99 Hz, 2 H), 3.23 (s, 3 H), 3.77 - 3.88 (m, 2 H), 4.22 (br. s., 2 H), 4.27 (s, 2 H), 7.10 - 7.20 (m, 2 H), 7.63 (s, 1 H), 7.98 (dd, J=8.93, 5.01 Hz, 1 H), 8.20 (d, J=1.47 Hz, 1 H).

40 Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para los Ejemplos 95-1, 95-2, 96-1 y 96-2, y sustituyendo los reactivos apropiados, materiales de partida y métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, los siguientes compuestos de la presente invención fueron preparados:

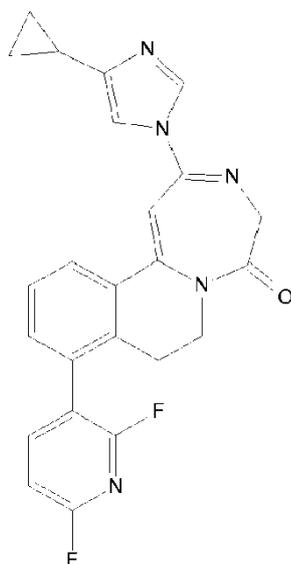
Ejemplo 97: 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(2-fluoropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 414.2 (M+H⁺); 0.89 min.



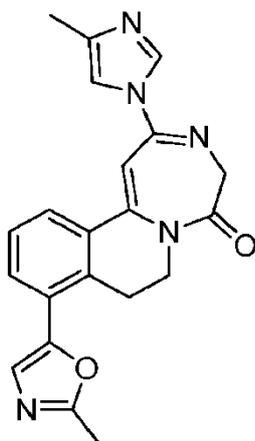
Ejemplo 98: 2-(4-ciclobutil-1H-imidazol-1-il)-9-(2-fluoropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 428.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.96 min.



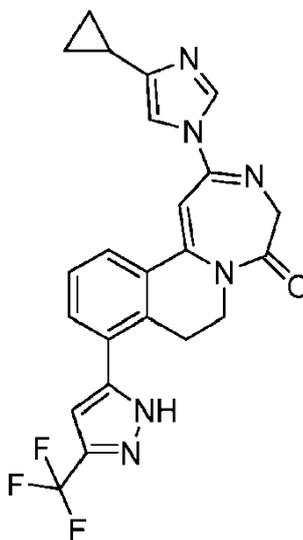
5 **Ejemplo 99:** 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(2,6-difluoropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 432.2 (M+H⁺); UPLC rt 1.01 min.



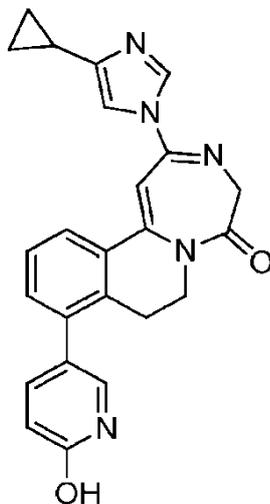
Ejemplo 99a: 2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-9-(2-metiloxazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 374.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.73 min.



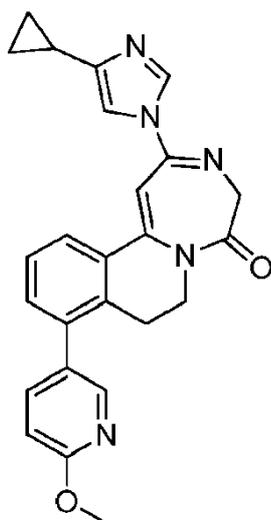
Ejemplo 99b: 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 453.3 (M+H⁺); UPLC rt 0.98 min.



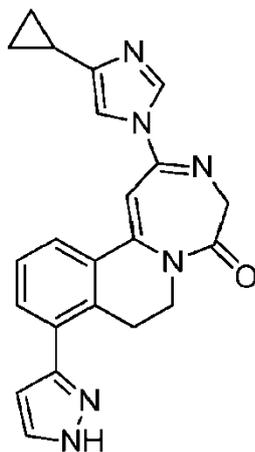
5 **Ejemplo 99c:** 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(6-hidroxipiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 412.4 (M+H⁺); UPLC rt 0.71 min.



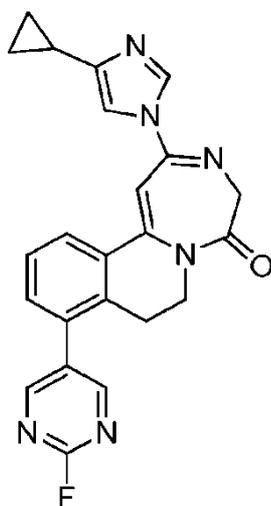
Ejemplo 99d: 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(6-metoxipiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 426.4 (M+H⁺); UPLC rt 1.01 min.



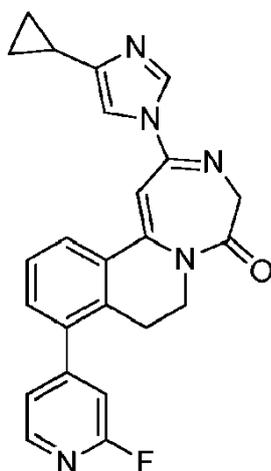
Ejemplo 99e: 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(1H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 385.4 (M+H⁺); UPLC rt 0.78 min.



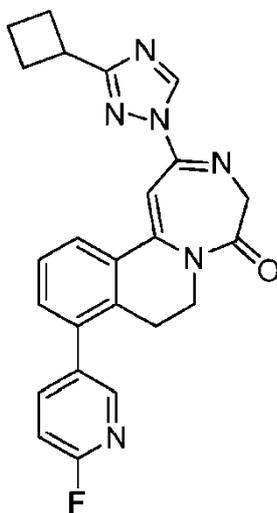
- 5 **Ejemplo 99f:** 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(2-fluoropirimidin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 415.3 (M+H⁺); UPLC rt 0.87 min.



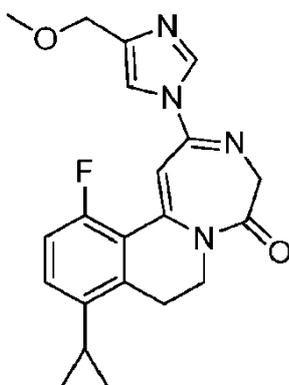
Ejemplo 99g: 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(2-fluoropiridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 414.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.94 min.



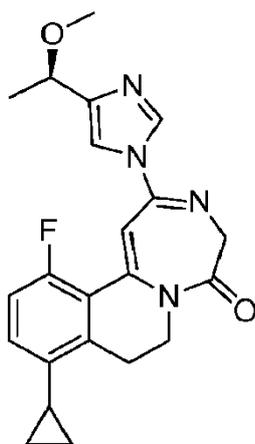
Ejemplo 99h: 2-(3-ciclobutil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-9-(6-fluoropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 429.3 (M+H⁺); UPLC rt 1.11 min.



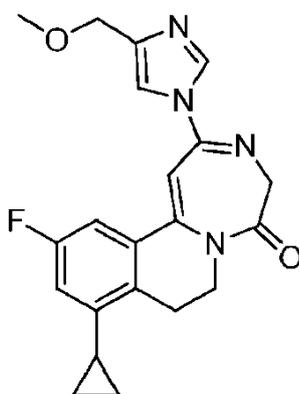
5 **Ejemplo 99i** (a partir del precursor descrito en la preparación 17b): 9-ciclopropil-12-fluoro-2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 381.3 (M+H⁺); UPLC rt 0.96 min.



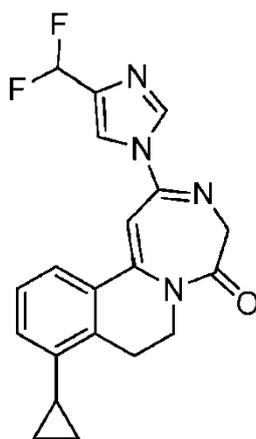
Ejemplo 99j (a partir del precursor descrito en la preparación 17b): (R)-9-ciclopropil-12-fluoro-2-(4-(1-metoxietil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 395.3 (M+H⁺); UPLC rt 1.00 min.



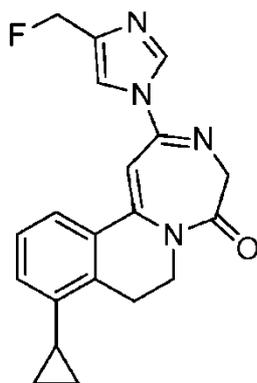
Ejemplo 99k (a partir del precursor descrito en la preparación 17c): 9-ciclopropil-11-fluoro-2-(4-(metoximetil)-1H-imidazo)-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 381.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.97 min.



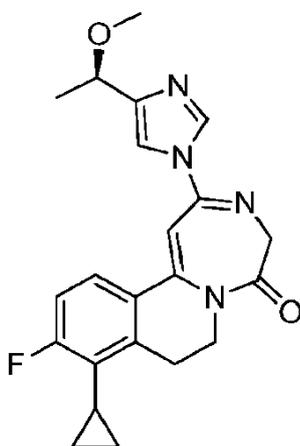
5 **Ejemplo 99l** (a partir del precursor descrito en la preparación 17): 9-ciclopropil-2-(4-(difluorometil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 369.2 (M+H⁺); UPLC rt 1.05 min.



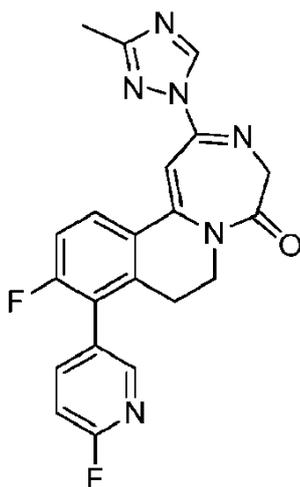
Ejemplo 99m (a partir del precursor descrito en la preparación 17): 9-ciclopropil-2-(4-(fluorometil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 351.2 (M+H⁺); UPLC rt 1.00 min.



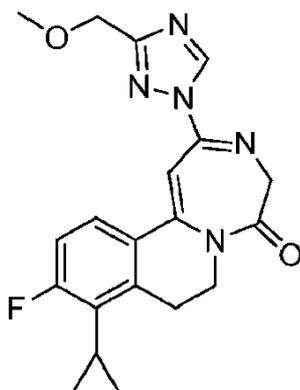
Ejemplo 99n (a partir del precursor descrito en la preparación 17a): (R)-9-ciclopropil-10-fluoro-2-(4-(1-metoxietil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 395.4 (M+H⁺); UPLC rt 1.00 min.



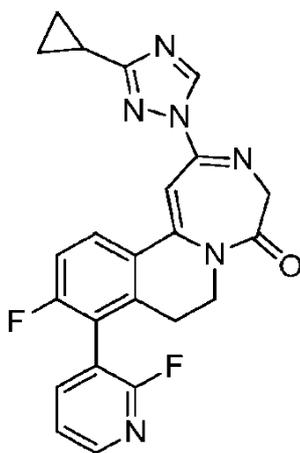
5 **Ejemplo 99o** (a partir del precursor descrito en la preparación 17a): 10-fluoro-9-(6-fluoropiridin-3-il)-2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 407.3 (M+H⁺); UPLC rt 0.92 min.



10 **Ejemplo 99p** (a partir del precursor descrito en la preparación 17a): 9-ciclopropil-10-fluoro-2-(3-(metoximetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 382.3 (M+H⁺); UPLC rt 1.01 min.

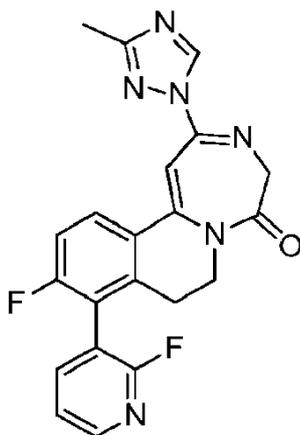


Ejemplo 99q (a partir del precursor descrito en la preparación 17a): 2-(3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-10-fluoro-9-(2-fluoropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 433.3 (M+H⁺); UPLC rt 1.00 min.

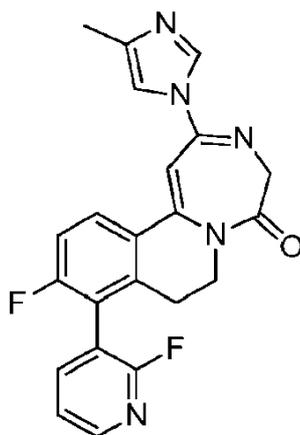


5

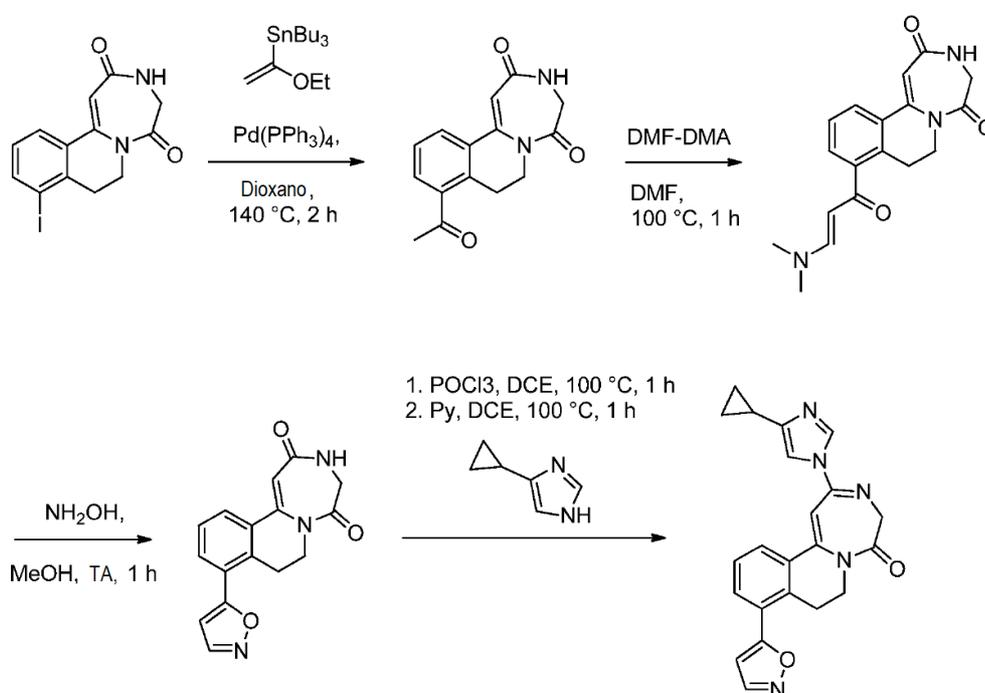
Ejemplo 99r (a partir del precursor descrito en la preparación 17a): 10-fluoro-9-(2-fluoropiridin-3-il)-2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 407.3 (M+H⁺); UPLC rt 0.89 min.



10 **Ejemplo 99s** (a partir del precursor descrito en la preparación 17a): 10-fluoro-9-(2-fluoropiridin-3-il)-2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 406.3 (M+H⁺); UPLC rt 0.78 min.



Ejemplo 100: 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(isoxazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona.



5 Etapa 1: 9-acetil-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-diona. 100-1. Una mezcla de 9-yodo-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-diona (150 mg, 0.42 mmol), tributilo(1-etoxivinilo)estannano (153 mg, 0.42 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (49 mg, 0.04 mmol) en dioxano (3 mL) se calentó a 140°C durante 2 h en un reactor de microondas. La mezcla se concentró a continuación al vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía instantánea (SiO₂, heptano a AcOEt a AcOEt/MeOH 85:15) proporcionando el compuesto obtenido se recogió en THF (20 mL) y se trató con una solución acuosa 2M de HCl (0.68 mL, 1.36 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se concentró al vacío. El residuo obtenido se recogió en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron luego sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (79 mg). UPLC-MS: MS 271.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.59 min.

10 Etapa 2: (E)-9-(3-(dimetilamino)acriloil)-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-diona. 100-2. Una mezcla de 9-acetil-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-diona (200 mg, 0.74 mmol) en DMF (1.0 mL) se trató con DMF-DMA (0.12 mL, 0.89 mmol) y se agitó a 100°C durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío y el producto crudo obtenido se purificó por cromatografía instantánea (SiO₂, DCM/MeOH 98:2 a 85:15) para dar el compuesto del título (135 mg) como un sólido beige. UPLC-MS: MS 236.2 (M+H⁺), UPLC rt 0.54 min.

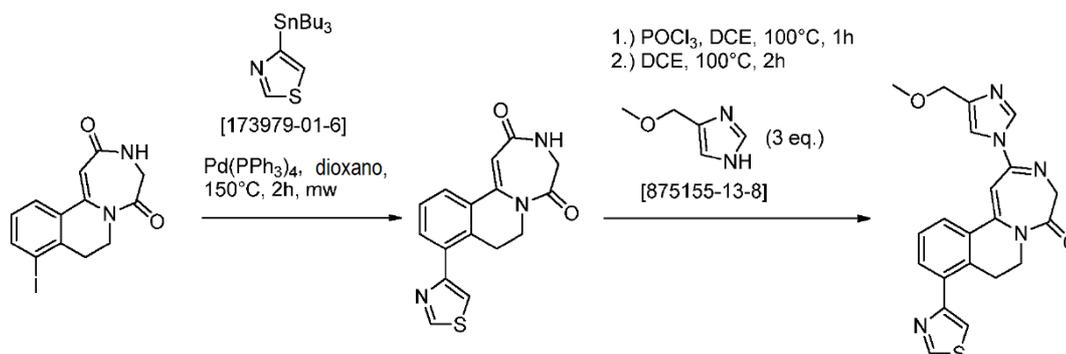
15 Etapa 3: 9-(isoxazol-5-il)-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-diona. 100-3. Se añadió NH₂OH·HCl (51 mg, 0.74 mmol) a una mezcla de (E)-9-(3-(dimetilamino)acriloil)-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-diona (160 mg, 0.49 mmol) en MeOH (5 mL) y la solución se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se concentró

20

entonces a vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (SiO₂, DCM/MeOH 99:1 a 90:10) para proporcionar el compuesto del título (90 mg) como un sólido beige. UPLC-MS: MS 296.1 (M+H⁺). UPLC rt 0.65 mn.

Etapa 4: 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(isoxazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. Ejemplo 100. Una solución de 9-(isoxazol-5-il)-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-diona (90 mg, 0.31 mmol) en DCE (4 mL) se trató con POCl₃ (57 µL, 0.61 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se vertió sobre H₂O y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se secaron luego sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo marrón obtenido se recogió en DCE (4 mL) y luego se añadieron 4-ciclopropil-1H-imidazol (50 mg, 0.46 mmol) y piridina (74 µL, 0.91 mmol). La mezcla se calentó a 110°C durante 1 h, y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente, se vertió sobre H₂O y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se secaron luego sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía instantánea (SiO₂, cHex/AcOEt 100:0 a 0:100 y DCM/MeOH 99:1 a 90:10) proporcionó el compuesto del título (42 mg) como un sólido rojo pálido. UPLC-MS: MS 386.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.85 min. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ ppm 0.67 - 0.79 (m, 2 H); 0.80 - 0.91 (m, 2 H); 1.80 - 1.91 (m, 1 H); 3.17 (t, *J*=6.06 Hz, 2 H); 3.90 (t, *J*=6.19 Hz, 2H); 4.37 (s, 2 H); 6.47 (s, 1 H); 6.63 (s, 1 H); 7.18 (s, 1 H); 7.50 (t, *J*=7.83 Hz, 1 H); 7.70 - 7.83 (m, 2 H); 7.88 (s, 1 H); 8.38 (s, 1 H).

Ejemplo 101: 2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-9-(tiazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona.



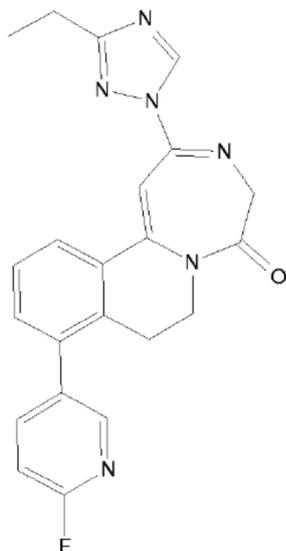
Etapa 1: 9-(tiazol-4-il)-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-diona. 104-1. A una solución desgasificada de 9-yodo-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-diona (1 g, 2.82 mmol) y 4-(tributylestannil)tiazol (1.48 g, 3.95 mmol) en dioxano (16 mL) se añadió Pd(PPh₃)₄ (130 mg, 0.11 mmol) y la mezcla se calentó en el microondas a 150°C durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se cristalizó en DCM para dar el compuesto del título (760 mg). UPLC-MS: MS 312.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.66 min.

Etapa 2: 2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-9-(tiazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. Ejemplo 101. A una solución en agitación de 9-(tiazol-4-il)-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-diona (160 mg, 0.51 mmol) en 1,2-dicloroetano (4 mL) de POCl₃ (0.096 mL, 1.03 mmol) y la suspensión resultante se agitó a 100°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida hasta sequedad. Para la eliminación completa de POCl₃, el residuo se recogió en tolueno y se evaporó dos veces nuevamente y se secó a alto vacío.

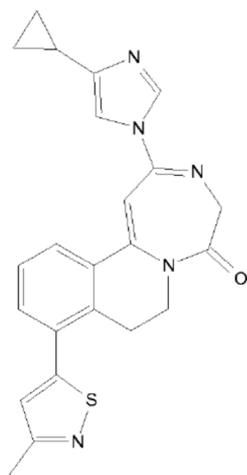
El compuesto de cloro crudo resultante se disolvió en 1,2-dicloroetano (4 mL), se añadió 4-(metoximetil)-1H-imidazol (172 mg, 1.53 mmol) y la mezcla se agitó a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se diluyó con DCM. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante SFC (columna: Reprosil 70 NH₂, 5 µm, 250 x 30 mm, Dr. Maisch; eluyente: MeOH al 14%/CO₂ durante 1 minuto, luego desde MeOH al 14%/CO₂ a MeOH al 19%/CO₂ en 6 min; flujo 100 mL/min; detección UV a 220 nm) para producir el compuesto del título como un polvo blanco (27 mg). UPLC-MS: MS 406.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.78 min. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3.14 (t, *J*=5.9 Hz, 2 H), 3.42 (s, 3 H), 3.85 (t, *J*=6.1 Hz, 2 H), 4.39 (br. s., 2 H), 4.44 (s, 2 H), 6.61 (s, 1 H), 7.37 - 7.50 (m, 3 H), 7.68 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.72 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H).

Si siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 101 y sustituyendo los reactivos apropiados, materiales de partida y métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

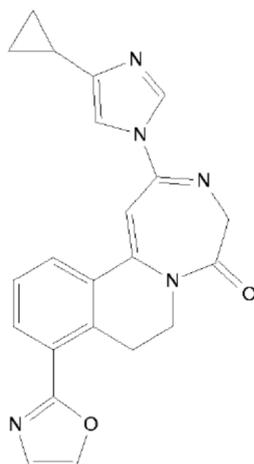
Ejemplo 102: 2-(3-etil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-9-(6-fluoropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 403.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.96 min.



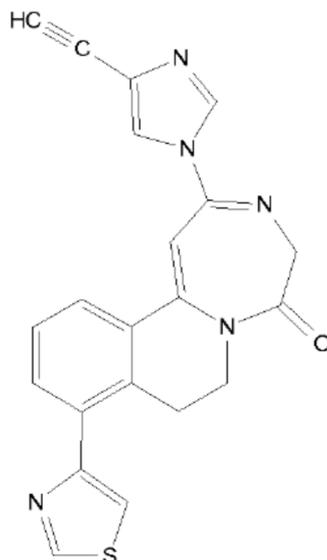
Ejemplo 103: 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(3-metilisotiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 416.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.95 min.



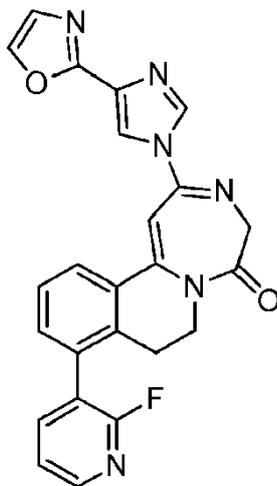
5 **Ejemplo 104:** 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(oxazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 386.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.87 min.



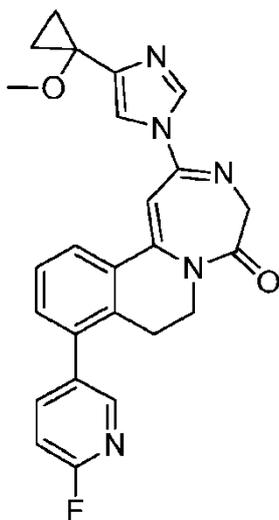
Ejemplo 105: 2-(4-etinil-1H-imidazol-1-il)-9-(tiazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 386.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.88 min.



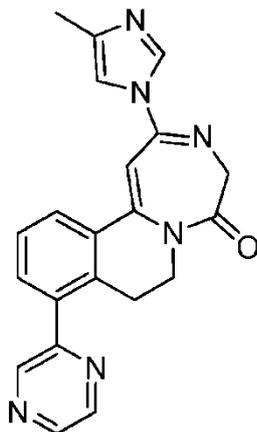
5 **Ejemplo 106:** 9-(2-fluoropiridin-3-il)-2-(4-(oxazol-2-il)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 441.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.85 min.



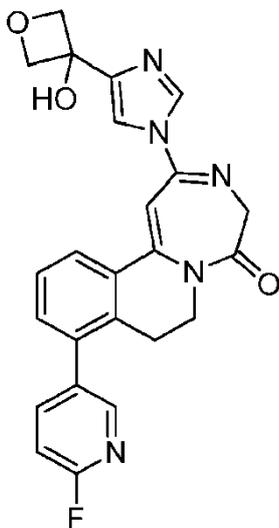
Ejemplo 106a: 9-(6-fluoropiridin-3-il)-2-(4-(1-metoxiciclopropil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 444.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.96 min.



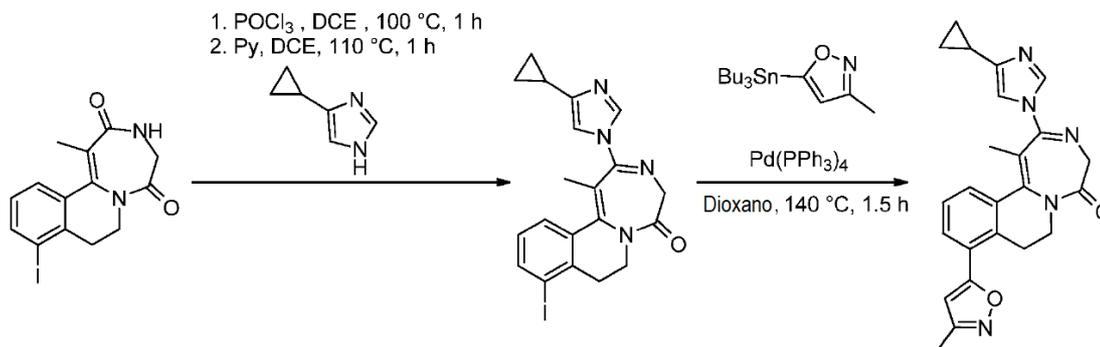
Ejemplo 106b: 2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-9-(pirazin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 371.2 (M+H+); UPLC rt 0.65 min.



5 **Ejemplo 106c** (a partir del precursor descrito en la preparación 17): 9-(6-fluoropiridin-3-il)-2-(4-(3-hidroxioxetan-3-il)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 446.1 (M+H+); UPLC rt 0.80 min.



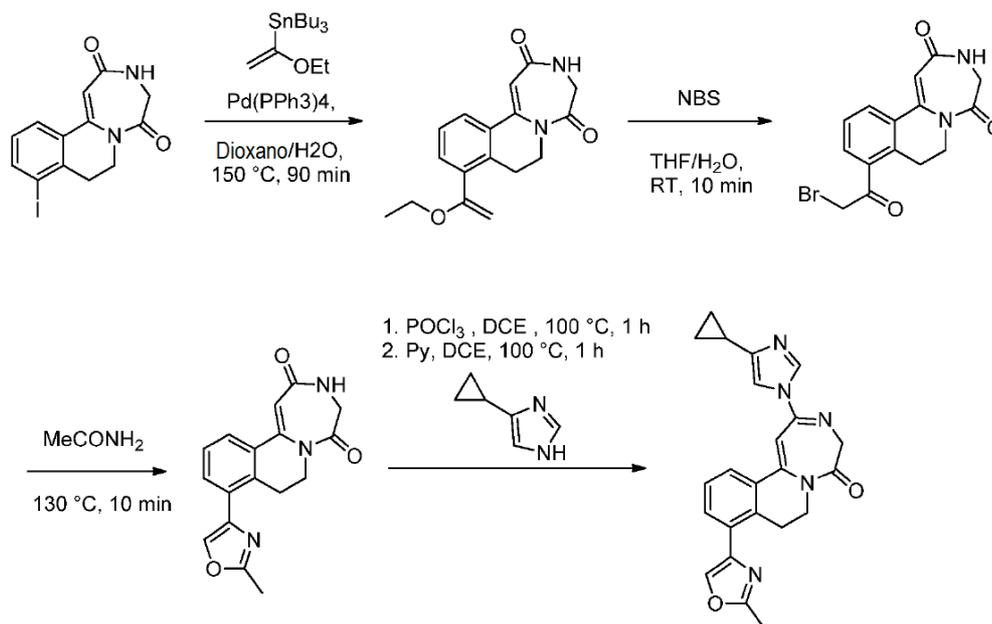
10 **Ejemplo 107:** 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-1-metil-9-(3-metilisoxazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona.



5 Etapa 1: 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-yodo-1-metil-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. 107-1. Una mezcla de 9-yodo-1-metil-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-diona (30 mg, 81 μmol) en DCE (2 mL) se trata con POCl_3 (15 μL , 0.16 mmol) y se calienta a 100 °C durante 3 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se vertió sobre H_2O y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo marrón obtenido se recogió en DCE (2 mL) y luego se añadieron 4-ciclopropil-1H-imidazol (31 mg, 0.28 mmol) y piridina (20 μL , 0.24 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 4.5 h, y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente, se vertió sobre H_2O y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se secaron luego sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. La filtración a través de un lecho de SiO_2 (AcOEt) proporcionó un sólido marrón que se purificó mediante SFC (columna: Diol 5 μm , 250 x 30 mm, 60A, Princeton; eluyente: 13% de MeOH/ CO_2 durante 1 minuto, luego de 13% de MeOH/ CO_2 a 18% MeOH/ CO_2 en 6 min, luego de 18% MeOH/ CO_2 a 50% MeOH/ CO_2 en 1 min; flujo 100 mL/min; detección UV a 220 nm) para dar el compuesto del título (11 mg) como un polvo blanco. UPLC-MS: MS 459.0 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0.98 min.

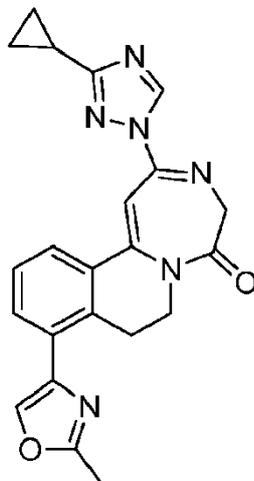
15 Etapa 2: 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-1-metil-9-(3-metilisoxazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. Ejemplo 107. Una mezcla de 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-yodo-1-metil-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona (8 mg, 17 μmol), 3-metil-5-(tributylestannil)isoxazol (10 mg, 26 μmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.0 mg, 0.9 μmol) en dioxano (0.2 mL) se calienta a 140 °C durante 1.5 h bajo N_2 en un reactor de microondas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo obtenido se purificó mediante SFC (columna: 2-etilpiridina 5 μm , 250 x 30 mm, 60A, Princeton; eluyente : MeOH/ CO_2 al 8% durante 1 minuto, luego MeOH al 8%/CO₂ a MeOH al 13%/CO₂ en 6 minutos, luego MeOH al 13%/MeOH al 50%/CO₂ en 1 minuto, flujo 100 mL/min; Detección UV a 220 nm) para proporcionar el compuesto del título (4 mg) como un sólido beige. UPLC-MS: MS 414.2 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0.88 min. ^1H RMN (400 MHz, *CLOROFORMO-d*): δ ppm 0.74 - 0.88 (m, 4 H); 1.74 - 1.91 (m, 1 H); 2.18 (s, 3 H); 2.42 (s, 3 H); 2.81 (td, $J=14.68$, 5.27 Hz, 1 H); 3.17 (td, $J=13.49$, 3.64 Hz, 1 H); 3.45 (m., 1 H); 3.91 - 4.02 (m, 2 H); 4.70 (d, $J=10.79$ Hz, 1 H); 6.32 (s, 1 H); 6.95 (s, 1 H); 7.45 (t, $J=7.65$ Hz, 1 H); 7.56 (d, $J=7.78$ Hz, 1 H); 7.66 - 7.76 (m, 2 H).

25 **Ejemplo 108:** 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(2-metiloxazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona.

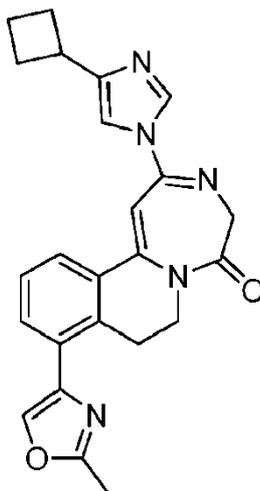


- 5 Etapa 1: 9-(1-etoxivinil)-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-diona. 111-1. Una mezcla de 9-yodo-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-diona (2.5 g, 7.06 mmol) en dioxano (15 mL) se trató con tributil (1-etoxivinil)estannano (2.98 ml, 8.82 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (408 mg, 0,35 mmol) en Ar, y la mezcla se calentó a 150°C durante 90 minutos en un reactor de microondas. La mezcla se filtró a continuación y el filtrado se concentró al vacío. La purificación por cromatografía instantánea (SiO₂, DCM/MeOH 99:1 a 90:10) dio el compuesto del título (1.20 g) como un sólido beige. UPLC-MS: MS 299.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.85 min.
- 10 Etapa 2: 9-(2-bromoacetil)-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-diona. 111-2. Una solución de 9-(1-etoxivinil)-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-diona (1.2 g, 4.02 mmol) en una la mezcla de THF/H₂O (3:1, 40 mL) se trató con NBS (716 mg, 4.02 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos. La mezcla fue dividida entre AcOEt y salmuera y la fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (880 mg) que se usó tal como está en la etapa siguiente. UPLC-MS: MS 349.0 (M+H⁺); UPLC rt 0.69 min.
- 15 Etapa 3: 9-(2-metiloxazol-4-il)-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-diona.111-3. Se cargó un matraz con 9-(2-bromoacetil)-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-diona (230 mg, 0.66 mmol) y acetamida (233 mg, 3.95 mmol) y la mezcla sólida se calentó a 130°C durante 15 minutos. La masa líquida marrón resultante se sometió a partición en AcOEt y H₂O. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía instantánea (SiO₂, AcOEt/MeOH (100:0 a 90:10) dio el compuesto del título (110 mg) como un polvo beige. UPLC-MS: MS 310.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.67 min.
- 20 Etapa 4: 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(2-metiloxazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. Ejemplo 108. Una mezcla de 9-(2-metiloxazol-4-il)-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-diona (140 mg, 0.45 mmol) en DCE (10 mL) se trató con POCl₃ (84 µL, 0.91 mmol) y se calentó a 100°C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se vertió sobre H₂O fría y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo marrón obtenido se recogió en DCE (5 mL) y luego se añadieron 4-ciclopropil-1H-imidazol (59 mg, 0.54 mmol) y piridina (110 µl, 1.36 mmol). La mezcla se calentó a 100°C
- 25 durante 1 h, y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente, se vertió sobre H₂O y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se secaron luego sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. Purificación por SFC (columna: 2-etilpiridina 5 µm, 250 x 30 mm, 60A, Princeton; eluyente: 10% de MeOH/CO₂ durante 1 minuto, luego de 10% de MeOH/CO₂ a 15% de MeOH/CO₂ en 6 minutos; de 15% de MeOH/CO₂ a 50% de MeOH/CO₂ en 1 minuto, flujo de 100
- 30 mL/min, detección de UV a 220 nm) proporcionó el compuesto del título (42 mg) como un polvo de color beige. UPLC-MS: MS 400.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.86 min. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ ppm 0.61 - 0.82 (m, 2 H); 0.82 - 0.91 (m, 2 H); 1.78 - 1.96 (m, 1 H); 2.56 (s, 3 H); 3.16 (t, *J*=6.02 Hz, 2 H); 3.89 (t, *J*=6.15 Hz, 2 H); 4.37 (br. s., 2 H); 6.62 (s, 1 H); 7.19 (d, *J*=1.25 Hz, 1 H); 7.38 - 7.48 (m, 1 H); 7.63 - 7.70 (m, 2 H); 7.78 (dd, *J*=7.65, 1.13 Hz, 1 H); 7.89 (d, *J*=1.26 Hz, 1 H).
- 35 Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 108 y sustituyendo los reactivos apropiados, materiales de partida y métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

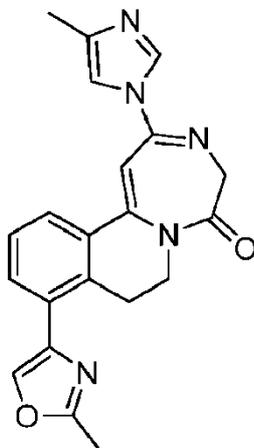
Ejemplo 108a: 2-(3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-9-(2-metiloxazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 401.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.99 min.



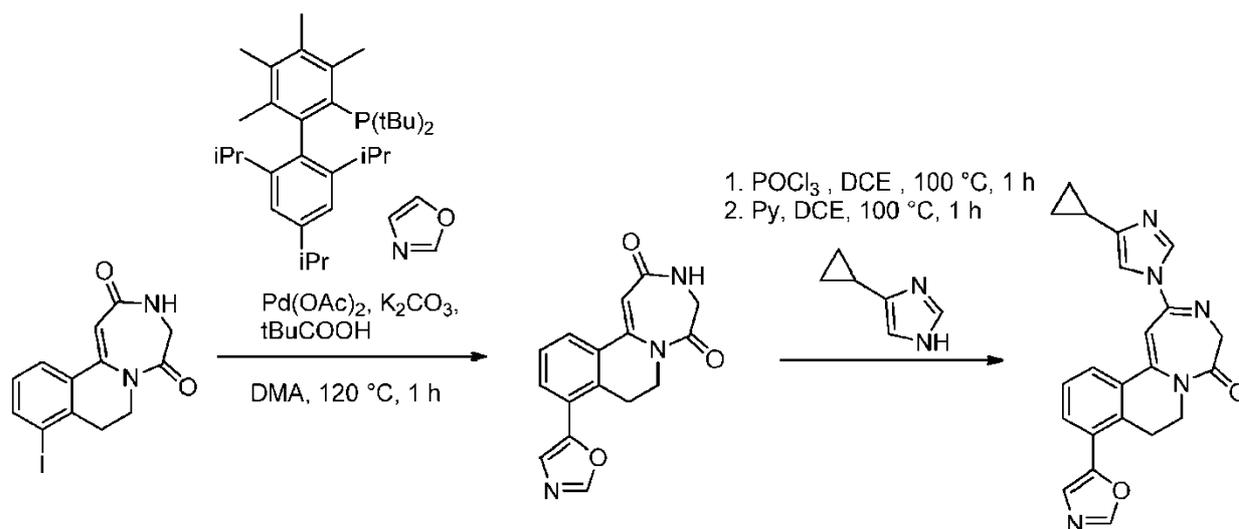
5 **Ejemplo 108b:** 2-(4-ciclobutil-1H-imidazol-1-il)-9-(2-metiloxazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 414.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.96 min.



Ejemplo 108c: 2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-9-(2-metiloxazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 374.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.75 min.



10 **Ejemplo 109:** 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(oxazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona.



Etapa 1: 9-(oxazol-5-il)-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-diona. 112-1. Una mezcla de 9-yodo-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-diona (520 mg, 1.47 mmol), oxazol (0.24 mL, 3.67 mmol), Pd(OAc)₂ (49 mg, 0.22 mmol), di-tert-butilo (2',4',6'-triiisopropil-3,4,5,6-tetrametil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (141 mg, 0.29 mmol), K₂CO₃ (609 mg, 4.40 mmol) y ácido píválico (68 μ L, 0.59 mmol) en DMA (4 mL) se calentó a 120°C durante 1 h en un reactor de microondas. La mezcla se filtró a continuación y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del residuo obtenido por cromatografía instantánea (SiO₂, AcOEt/MeOH 99:1 a 90:10) proporcionó el compuesto del título (140 mg) como un polvo beige. UPLC-MS: MS 296.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.60 min.

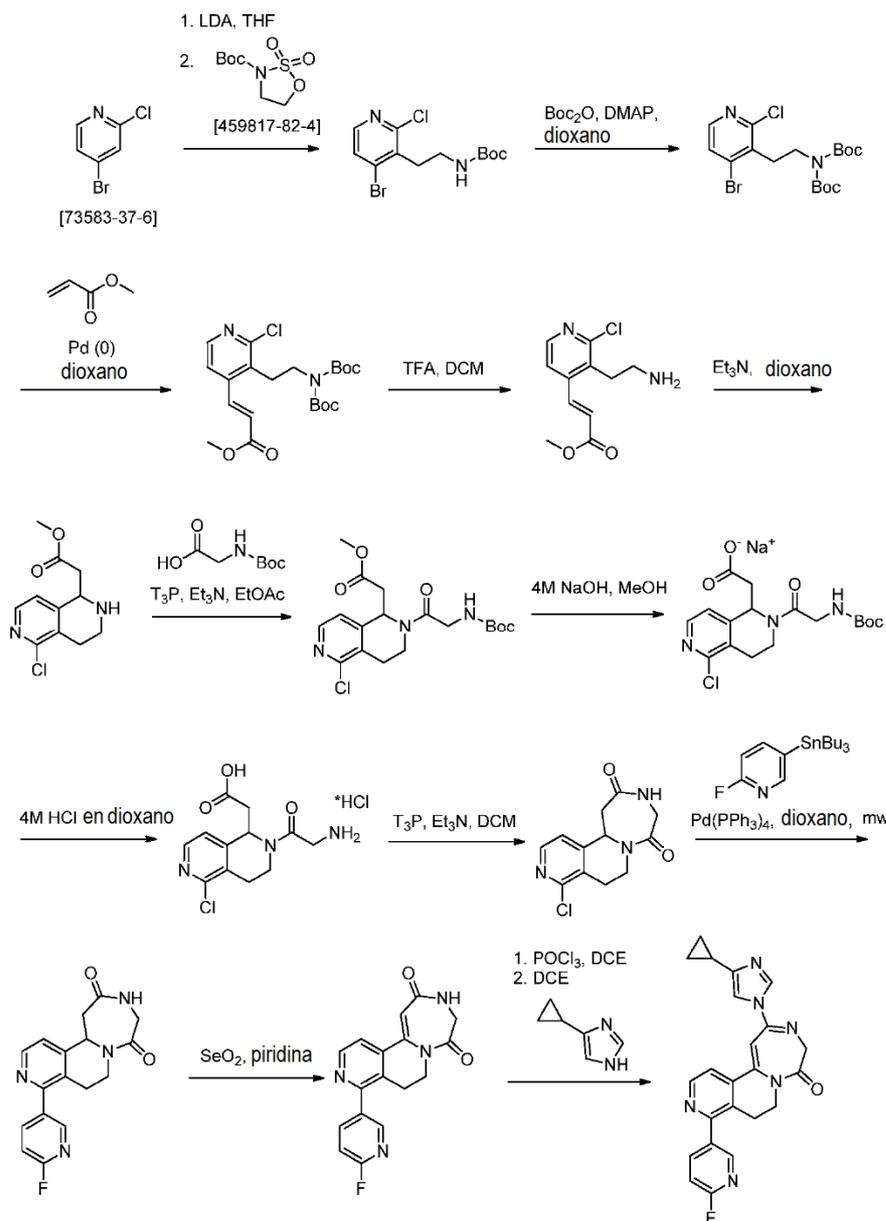
5

Etapa 2: 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(oxazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. Ejemplo 109. Una mezcla de 9-(oxazol-5-il)-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-diona (180 mg, 0.61 mmol) en DCE (10 mL) se trató con POCl₃ (114 μ L, 1.22 mmol) y se calentó a 100°C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se vertió sobre H₂O fría y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo marrón obtenido se recogió en DCE (5 mL) y luego se añadieron 4-ciclopropil-1H-imidazol (79 mg, 0.73 mmol) y piridina (148 μ L, 1.83 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante 1 h, y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente, se vertió sobre H₂O y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se secaron luego sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. Purificación por SFC (columna: 2-etilpiridina 5 μ m, 250 x 30 mm, 60A, Princeton; eluyente: MeOH al 9%/CO₂ durante 1 minuto, luego desde 9% MeOH/CO₂ a 14% MeOH/CO₂ en 6 minutos; de MeOH al 14%/CO₂ a MeOH al 50%/CO₂ en 1 minuto, flujo de 100 mL/min, detección de UV a 220 nm) proporcionó el compuesto del título (7 mg) como un sólido marrón pálido. UPLC-MS: MS 386.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.79 min. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ ppm 0.78 (m, 2 H); 0.81 - 0.87 (m, 2 H); 1.79 - 1.93 (m, 1 H); 3.14 (t, *J*=6.02 Hz, 2 H); 3.94 (t, *J*=6.15 Hz, 2 H); 4.38 (br. s., 2 H); 6.66 (s, 1 H); 7.20 (s, 1 H); 7.30 (s, 1 H); 7.42 - 7.60 (m, 1 H); 7.77 (d, *J*=7.78 Hz, 1 H); 7.74 (d, *J*=8.03 Hz, 1 H); 7.90 (s, 1 H); 8.03 (s, 1 H).

15

20

Ejemplo 110: 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(6-fluoropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a][2,6]naftiridin-5(4H)-ona.

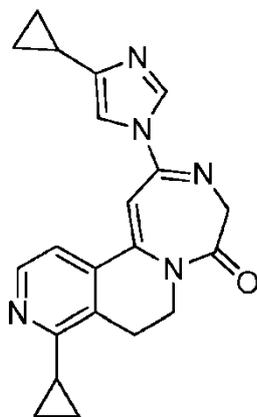


De manera análoga al Ejemplo 94, el compuesto del título se sintetizó a partir de 4-bromo-2-cloropiridina y 1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de tert-butilo, 2,2-dióxido. UPLC-MS: MS 415.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.77 min. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0.66 - 0.82 (m, 2 H), 0.84 - 0.99 (m, 2 H), 1.78 - 1.96 (m, 1 H), 3.07 (t, *J*=6.1 Hz, 2 H), 3.91 (t, *J*=6.1 Hz, 2 H), 4.41 (s, 2 H), 6.79 (s, 1 H), 7.11 (dd, *J*=8.3, 2.8 Hz, 1 H), 7.21 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H), 7.59 (d, *J*=5.3 Hz, 1 H), 7.91 (d, *J*=1.3 Hz, 1 H), 8.07 (td, *J*=8.0, 2.5 Hz, 1 H), 8.45 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H), 8.77 (d, *J*=5.3 Hz, 1 H).

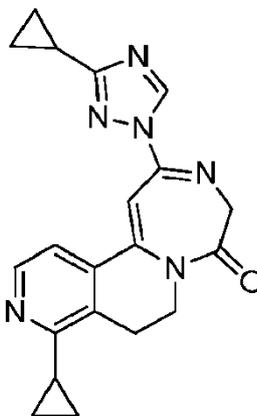
5

Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 110 y sustituyendo los reactivos apropiados, materiales de partida y métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

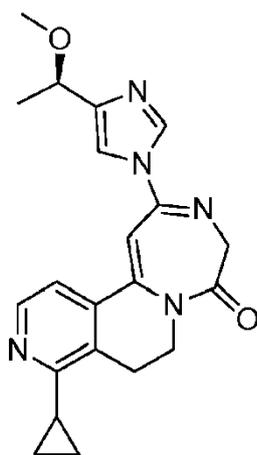
10 **Ejemplo 110a:** 9-ciclopropil-2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a][2,6]naftiridin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 360.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.85 min.



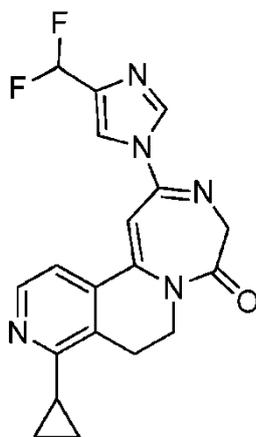
Ejemplo 110b: 9-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a][2,6]naftiridin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 361.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.91 min.



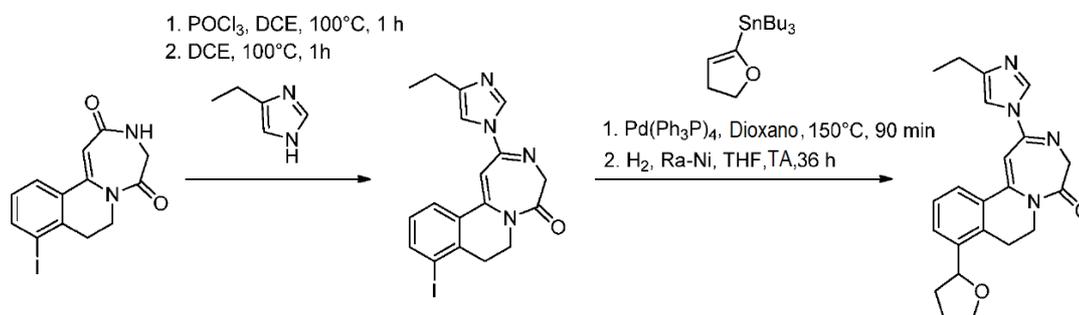
5 **Ejemplo 110c:** (R)-9-ciclopropil-2-(4-(1-metoxietil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a][2,6]naftiridin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 378.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.80 min.



Ejemplo 110d: 9-ciclopropil-2-(4-(difluorometil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a][2,6]naftiridin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 370.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.86 min.



Ejemplo 111: 2-(4-etil-1H-imidazol-1-il)-9-(tetrahidrofuran-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona.



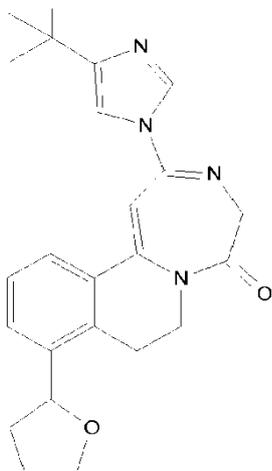
5 Etapa 1: 2-(4-etil-1H-imidazol-1-il)-9-yodo-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. 111-1. Una mezcla de 9-yodo-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-diona (440 mg, 1.24 mmol) en DCE seco (10 mL)) se trató con POCl₃ (0.23 ml, 2.49 mmol) y se calentó a 100°C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego se vertió sobre H₂O y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron luego sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo obtenido se recogió en DCE (10 mL) y se añadió 4-etil-1H-imidazol (597 mg, 6.21 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se vertió sobre H₂O, se extrajo con DCM y se combinaron los orgánicos combinados. las capas se secaron luego sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (SiO₂ DCM a DCM/MeOH 9:1) para dar el compuesto del título (523 mg) como un aceite marrón. UPLC-MS: MS 433.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.93 min.

15 Etapa 2: 9-(4,5-dihidrofuran-2-il)-2-(4-etil-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. 111-2. Una mezcla de 2-(4-etil-1H-imidazol-1-il)-9-yodo-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona (520 mg, 1.20 mmol), tributil (4,5-dihidrofuran-2-il)estannano (864 mg, 2.41 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (70 mg, 0.06 mmol) en dioxano (10 mL) se calentó a 150°C por 1.5 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. La purificación por cromatografía instantánea (SiO₂, DCM a DCM/MeOH 95:5) proporcionó el compuesto del título (254 mg) como un sólido beige. UPLC-MS: MS 375.3 (M+H⁺); UPLC rt 0.91 min.

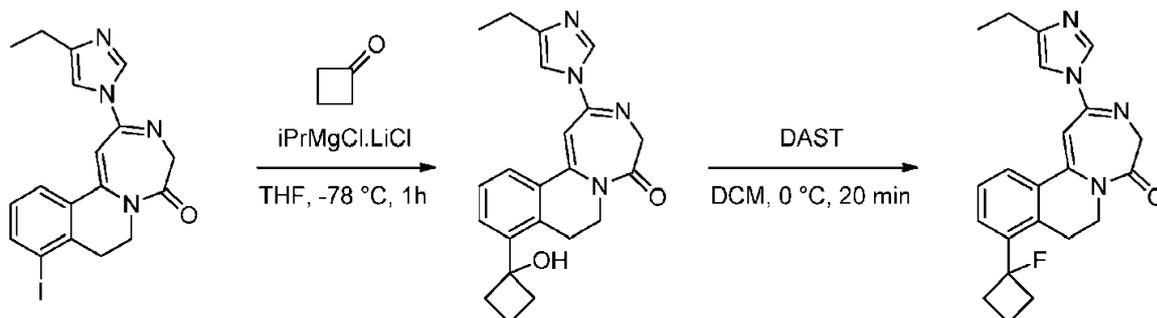
20 Etapa 3: 2-(4-etil-1H-imidazol-1-il)-9-(tetrahidrofuran-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona Ejemplo 111. Se cargó un matraz con 9-(4,5-dihidrofuran-2-il)-2-(4-etil-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona (250 mg, 0.67 mmol) en 20 mL de THF y se añadió níquel Raney (100 mg, 0.67 mmol). El matraz se evacuó a vacío y luego se llenó con H₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 36 h. La mezcla de reacción se filtró a continuación y el filtrado se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía instantánea (SiO₂, DCM a DCM/MeOH 9:1) y el producto obtenido se recrystalizó en heptano para dar el compuesto del título (63 mg, racémico) como un sólido beige. UPLC-MS: MS 377.3 (M+H⁺); UPLC rt 0.83 min. ¹H RMN(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 1.13 (t, J=7.62 Hz, 3 H); 1.47 - 1.64 (m, 1 H); 1.81 - 2.00 (m, 2 H); 2.24 - 2.40 (m, 1 H); 2.40 - 2.55 (m, 2 H); 2.74 - 3.04 (m, 2 H); 3.59 - 3.74 (m, 1 H); 3.81 (q, J=7.56 Hz, 1 H); 3.86 - 3.97 (m, 1 H); 4.03 (q, J=7.17 Hz, 1 H); 4.21 (br. s., 2 H); 5.04 (t, J=7.04 Hz, 1 H); 7.06 - 7.17 (m, 1 H); 7.25 - 7.44 (m, 2 H); 7.52 (d, J=7.43 Hz, 1 H); 7.89 (d, J=8.21 Hz, 1 H); 8.12 (s, 1 H).

30 Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 111 y sustituyendo los reactivos apropiados, materiales de partida y métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Ejemplo 112: 2-(4-(tert-butil)-1H-imidazol-1-il)-9-(tetrahidrofuran-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 405.3 (M+H⁺); UPLC rt 0.97 min.



Ejemplo 113: 2-(4-etil-1H-imidazol-1-il)-9-(1-fluorociclobutil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona.



5

Etapa 1: 2-(4-etil-1H-imidazol-1-il)-9-(1-hidroxiciclobutil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. 113-1. Una solución de 2-(4-etil-1H-imidazol-1-il)-9-yodo-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona (250 mg, 0.58 mmol) en THF seco se enfrió a -78°C bajo Ar y se añadió gota a gota una solución de iPrMgCl·LiCl (1.78 ml, 2.31 mmol). La mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos y luego se añadió ciclobutanona (0.22 mL, 2.90 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a -78°C durante otros 30 min y luego a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se vertió en una solución acuosa saturada de NH₄Cl y la mezcla se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se secaron luego sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía instantánea (SiO₂, heptano a AcOEt a AcOEt/MeOH 9:1), dando el compuesto del título (129 mg) en forma de un sólido rojo. UPLC-MS: MS 377.3 (M+H⁺); UPLC rt 0.76 min.

10

Etapa 2: 2-(4-etil-1H-imidazol-1-il)-9-(1-fluorociclobutil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. Ejemplo 113. Una solución de 2-(4-etil-1H-imidazol-1-il)-9-(1-hidroxiciclobutil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolina-5(4H)-ona (120 mg, 0.32 mmol) en DCM se enfrió a 0°C bajo N₂ y se trató con DAST (0.42 ml, 3.19 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 20 minutos a 0°C y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió luego lentamente sobre una solución acuosa saturada enfriada. solución de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron después sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo obtenido se purificó mediante cromatografía instantánea (SiO₂, heptano a AcOEt a AcOEt/MeOH 9:1) y SFC (columna: 2-etilpiridina 5 µm, 250 x 30 mm, 60A, Princeton; eluyente: MeOH isocrático al 6%/CO₂ durante 11 minutos, flujo 100 mL/min, detección UV a 220 nm) para proporcionar el compuesto del título (42 mg) como un sólido beige. UPLC-MS: MS 379.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.95 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.10 - 1.19 (m, 3 H); 1.46 - 1.64 (m, 1 H); 1.88 - 2.09 (m, 1 H); 2.47 (m, 2 H); 2.51 - 2.79 (m, 4 H); 2.95 (t, J=5.28 Hz, 2 H); 3.73 (t, J=6.06 Hz, 2 H); 4.22 (br. s., 2 H); 7.07 (s, 1 H); 7.33 - 7.48 (m, 2 H); 7.58 - 7.67 (m, 1 H); 7.95 (d, J=8.21 Hz, 1 H); 8.13 (s, 1 H).

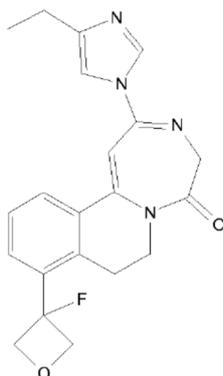
15

20

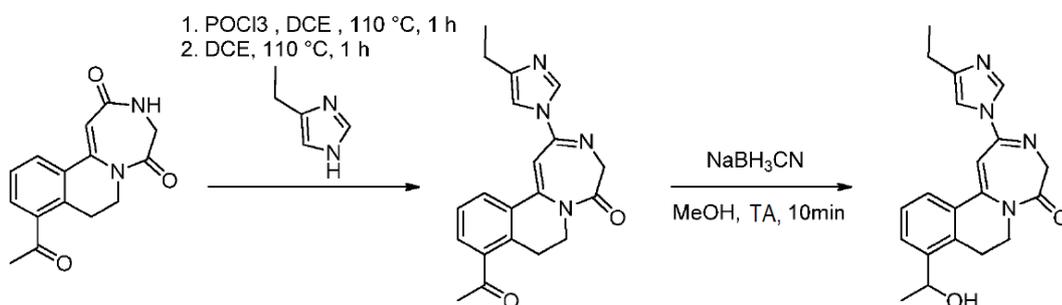
25

Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 113 y sustituyendo los reactivos apropiados, materiales de partida y métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Ejemplo 114: 2-(4-etil-1H-imidazol-1-il)-9-(3-fluorooxetan-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 381.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.73 min.



Ejemplo 115: 2-(4-etil-1H-imidazol-1-il)-9-(1-hidroxi-etil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona.

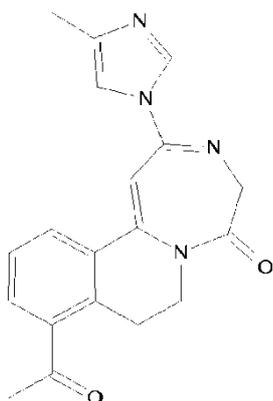


5 Etapa 1: 9-acetil-2-(4-etil-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. 115-1. Una mezcla de 9-acetil-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-diona [ejemplo 100-1](128 mg, 0.47 mmol) en DCE (4 mL) se trató con POCl₃ (0.053 ml, 0.57 mmol) y se calentó a 110°C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego se vertió sobre H₂O enfriada. La mezcla se extrajo con DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo obtenido se recogió en DCE (4 mL) y se añadió 4-etil-1H-imidazol (182 mg, 1.89 mmol). La mezcla se calentó a 110°C durante 1 h, luego se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con DCM y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (210 mg) que se usó tal como está en la siguiente etapa. UPLC-MS: MS 349.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.71 min.

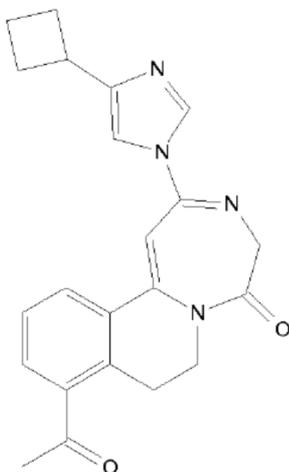
15 Etapa 2: rac-2-(4-etil-1H-imidazol-1-il)-9-(1-hidroxi-etil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5 (4H)-ono. Ejemplo 115. Una solución de 9-acetil-2-(4-etil-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5 (4H)-ona (210 mg, 0.36 mmol) en MeOH (20 mL) se trató con NaBH₃CN (23 mg, 0.36 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se concentró luego al vacío y el residuo obtenido se recogió en DCM y se lavó con H₂O. La capa orgánica se secó luego sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía instantánea (SiO₂, heptano a AcOEt a AcOEt/MeOH 85:15) y preparación TLC (SiO₂, DCM/MeOH 95:5) proporcionó el compuesto del título (6 mg). UPLC-MS: MS 351.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.65 min. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 1.16 - 1.27 (m, 3 H); 1.44 (d, J=6.26 Hz, 3 H); 2.58 (q, J=7.56 Hz, 2 H); 2.97 - 3.17 (m, 2 H); 3.80 (m, 1 H); 3.88 - 4.00 (m, 2 H); 4.31 - 4.36 (m, 2 H); 5.14 (d, J=6.65 Hz, 1 H); 6.95 (s, 1 H); 7.34 (s, 1 H); 7.37 - 7.49 (m, 1 H); 7.67 (d, J=7.43 Hz, 1 H); 7.77 (d, J=7.82 Hz, 1 H); 8.11 (s, 1 H).

25 Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 115 y sustituyendo los reactivos apropiados, materiales de partida y métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

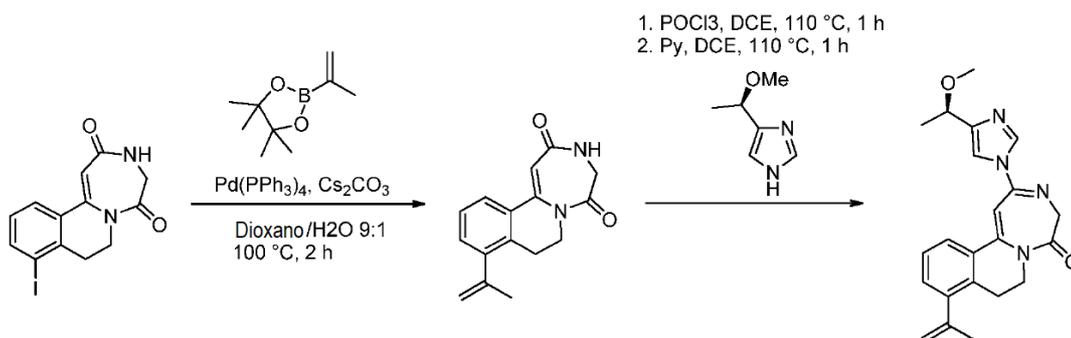
Ejemplo 116: 9-acetil-2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 335.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.63 min.



Ejemplo 117: 9-acetil-2-(4-ciclobutil-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 375.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.83 min.



5 **Ejemplo 118:** (R)-2-(4-(1-metoxietil)-1H-imidazol-1-il)-9-(prop-1-en-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona.



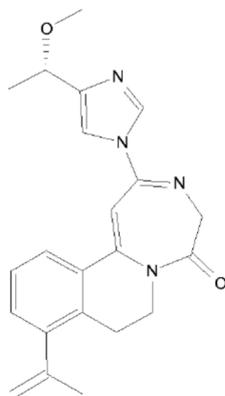
10 Etapa 1: 9-(prop-1-en-2-il)-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino [7,1-a]isoquinolin-2,5-diona. 118-1. Una mezcla de 9-yodo-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-diona (750 mg, 2.12 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (712 mg, 4.24 mmol) Cs₂CO₃ (1.72 g, 5.29 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (122 mg, 0.11 mmol) en dioxano/H₂O (9:1, 20 mL) se calentó a 100°C durante 2 h en un reactor de microondas. La mezcla se concentró a continuación al vacío y el residuo se purificó por cromatografía instantánea (SiO₂, heptano a AcOEt/MeOH 85:15) para dar el compuesto del título (550 mg). UPLC-MS: MS 269.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.83 min.

15 Etapa 2: (R)-2-(4-(1-metoxietil)-1H-imidazol-1-il)-9-(prop-1-en-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. Ejemplo 118. Una solución de 9-(prop-1-en-2-il)-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-diona (275 mg, 1.03 mmol) en DCE (20 mL) se trató con POCl₃ (0.29 mL, 3.07 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se lavó con H₂O. La fase orgánica se secó

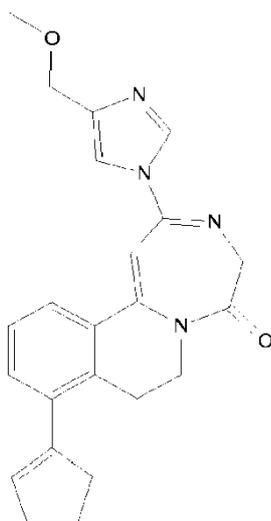
luego sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se recogió en DCE (20 mL) y (R)-4-(1-metoxietil)-1H-imidazol (200 mg, 1.59 mmol) y piridina (0.17 mL, 2.05 mmol) se añadieron a continuación. La mezcla se calentó a 110°C durante 1 h, y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se lavó con H_2O . A continuación, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía instantánea (SiO_2 , heptano para AcOEt a AcOEt/MeOH 85:15) y SFC (columna: 4-etilpiridina 5 μm , 250 x 30 mm, 60A, Princeton; eluyente: MeOH al 6%/CO₂ durante 1 min, a continuación, de 6% MeOH/CO₂ a 11% MeOH/CO₂ en 6 min, luego de 11% MeOH/CO₂ a 50% MeOH/CO₂ en 1 min; flujo 100 mL/min; detección UV a 220 nm) dio el compuesto del título (60 mg). UPLC-MS: MS 377.2 (M+H⁺); UPLC rt 1.02 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 1.35 (d, *J*=5.87 Hz, 3 H); 2.01 (s, 3 H); 2.90 (t, *J*=5.87 Hz, 2 H); 3.14 (s, 3 H); 3.75 (t, *J*=6.06 Hz, 2 H); 4.16 - 4.33 (m, 3H); 4.85 (s, 1 H); 5.29 (s, 1 H); 7.12 (s, 1 H); 7.27 - 7.40 (m, 2 H); 7.57 (s, 1 H); 7.90 (d, *J*=7.82 Hz, 1 H); 8.18 (s, 1 H).

Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 118 y sustituyendo los reactivos apropiados, materiales de partida y métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

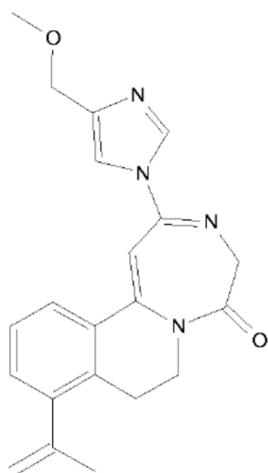
Ejemplo 119: (S)-2-(4-(1-metoxietil)-1H-imidazol-1-il)-9-(prop-1-en-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 377.2 (M+H⁺); UPLC rt 1.01 min.



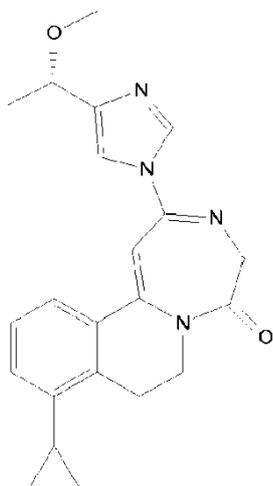
Ejemplo 120: 9-(ciclopent-1-en-1-il)-2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 389.2 (M+H⁺); UPLC rt 1.05 min.



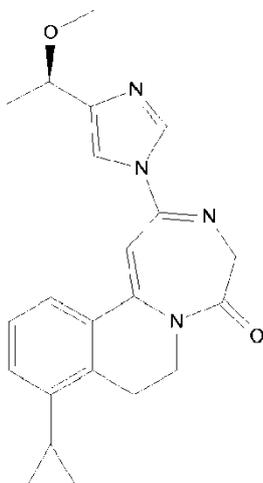
Ejemplo 121: 2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-9-(prop-1-en-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 363.0 (M+H⁺); UPLC rt 0.93min.



Ejemplo 122: (S)-9-ciclopropil-2-(4-(1-metoxietil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 377.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.95 min.

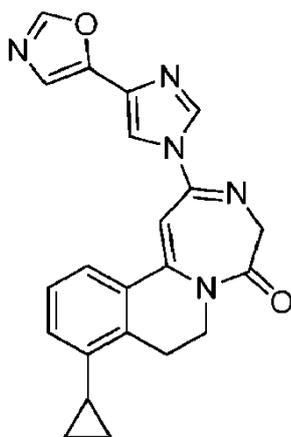


5 **Ejemplo 123:** (R)-9-ciclopropil-2-(4-(1-metoxietil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 377.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.96 min.

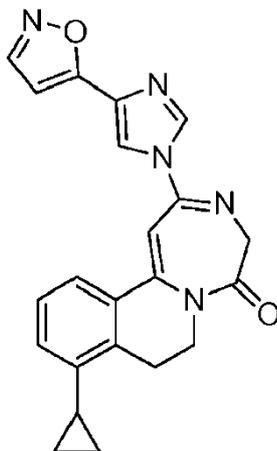


Partiendo del intermedio bromo-[O] en lugar del intermedio yodo-[O]

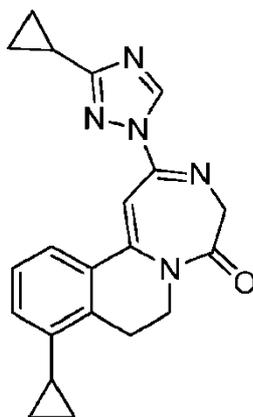
10 **Ejemplo 123a:** 9-ciclopropil-2-(4-(oxazol-5-il)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 386.3 (M+H⁺); UPLC rt 0.99 min.



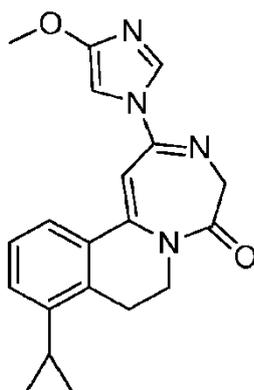
Ejemplo 123b: 9-ciclopropil-2-(4-(isoxazol-5-il)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 386.3 (M+H⁺); UPLC rt 1.04 min.



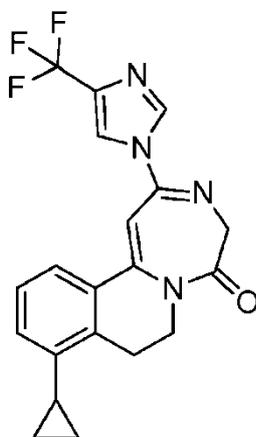
5 **Ejemplo 123c:** 9-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 360.3 (M+H⁺); UPLC rt 1.13 min.



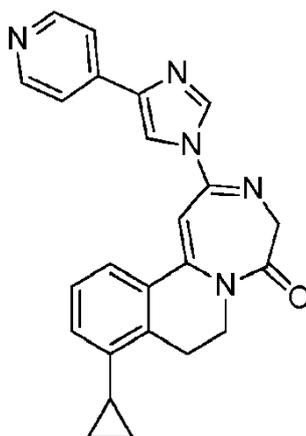
Ejemplo 123d: 9-ciclopropil-2-(4-metoxi-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 349.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.99 min.



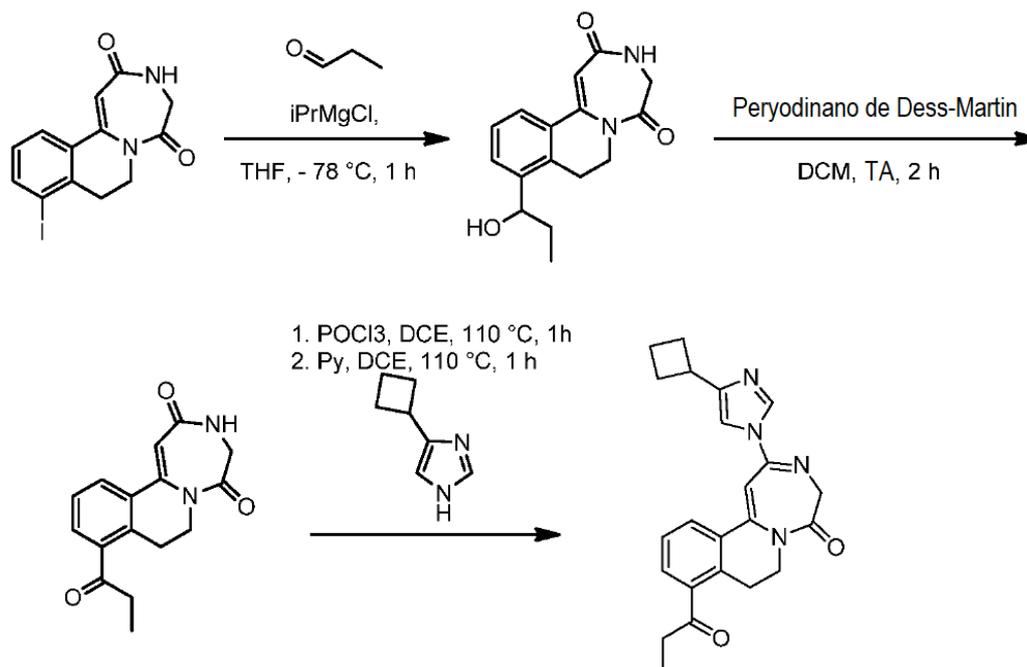
Ejemplo 123e: 9-ciclopropil-2-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 387.2 (M+H⁺); UPLC rt 1.16 min.



5 **Ejemplo 123f:** 9-ciclopropil-2-(4-(piridin-4-il)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 396.3 (M+H⁺); UPLC rt 0.87 min.



Ejemplo 124: 2-(4-ciclobutil-1H-imidazol-1-il)-9-propionil-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona.

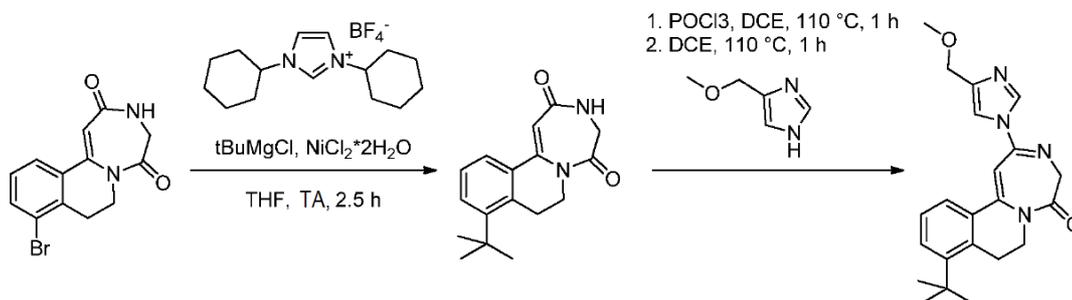


5 Etapa 1: rac-9-(1-hidroxipropil)-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4] diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-diona. 124-1. Una mezcla de 9-yodo-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-diona (2.2 g, 6.21 mmol) en THF seco (150 mL) se enfrió a -78°C bajo Ar, y se añadió gota a gota una solución 2M de $i\text{PrMgCl}$ en THF (18.6 ml, 37.3 mmol). La mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos y luego se le añadió aldehído propiónico (3.61 g, 62.1 mmol). La mezcla se agitó a -78°C durante otros 30 minutos y luego se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con AcOEt . Las capas orgánicas combinadas se secaron luego sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (SiO_2 , heptano a AcOEt/MeOH 9:1) para dar el compuesto del título (231 mg). UPLC-MS: MS 287.2 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0.59 min.

15 Etapa 2: 9-propionil-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-diona.124-2. Una solución de 9-(1-hidroxipropil)-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-diona (231 mg, 0.78 mmol) en DCM (40 mL) se trató con peryodinano de Dess-Martin (365 mg, 0.86 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió luego en una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron luego sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía instantánea (SiO_2 , AcOEt/MeOH 95:5) dio el compuesto del título (225 mg). UPLC-MS: MS 285.2 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0.68 min.

20 Etapa 3: 2-(4-ciclobutil-1H-imidazol-1-il)-9-propionil-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. Ejemplo 124. Una solución de 9-propionil-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-diona (225 mg, 0.77 mmol) en DCE (20 mL) se trató con POCl_3 (0.22 mL, 2.30 mmol) y la mezcla se calentó a 110°C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se lavó con H_2O . La fase orgánica se secó luego sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se recogió en DCE (20 mL) y luego se añadieron 4-ciclobutil-1H-imidazol (188 mg, 1.54 mmol) y piridina (0.12 mL, 1.54 mmol). La mezcla se calentó a 110°C durante 1 h, y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente, se vertió sobre H_2O y se extrajo con DCM. A continuación, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía instantánea (SiO_2 , heptano a AcOEt a AcOEt/MeOH 85:15) y SFC (columna: 2-etilpiridina 5 μm , 250 x 30 mm, 60A, Princeton; eluyente: MeOH al 7%/CO₂ durante 1 minuto, luego de 7% MeOH/CO_2 a 12% MeOH/CO_2 en 6 min, luego de 12% MeOH/CO_2 a 50% MeOH/CO_2 en 1 min; flujo 100 mL/min; detección UV a 220 nm) proporcionó el compuesto del título (36 mg). UPLC-MS: MS 389.2 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0.95 min. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 1.06 (t, $J=7.23$ Hz, 3 H); 1.55 - 1.90 (m, 2 H); 1.99 - 2.27 (m, 4 H); 2.91 - 3.05 (m, 4 H); 3.36 (m, 1 H); 3.70 (t, $J=6.06$ Hz, 2 H); 4.22 (s, 2 H); 7.10 (s, 1 H); 7.41 (s, 1 H); 7.49 (t, $J=8.02$ Hz, 1 H); 7.88 (d, $J=7.43$ Hz, 1 H); 8.05 - 8.20 (m, 2 H).

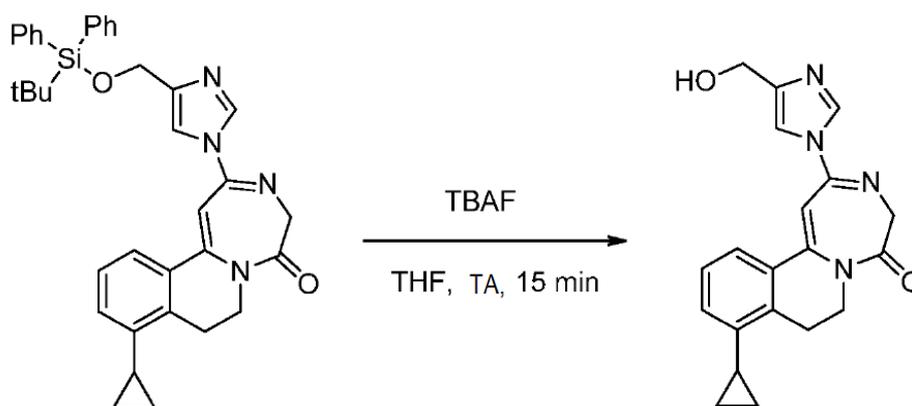
Ejemplo 125: 9-(tert-butil)-2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona.



5 Etapa 1: 9-(tert-butil)-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-diona.125-1. Una mezcla de 9-bromo-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-diona (2.0 g, 6.51 mmol), $\text{NiCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.43 g, 2.60 mmol) y tetrafluoroborato de dicitohexilimidazolío (0.83 g, 2.60 mmol) en THF (80 mL) se enfrió a -20°C y luego se trató con una solución 1M de tBuMgCl (39.0 ml, 39.0 mmol) gota a gota. La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, luego se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con AcOEt. Las capas orgánicas combinadas se secaron luego sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía instantánea (SiO_2 , heptano a AcOEt a AcOEt/MeOH 95:5) proporcionó el compuesto del título (370 mg). UPLC-MS: MS 285.2 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0.91 min.

10 Etapa 2: 9-(tert-butil)-2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. Ejemplo 125. Una solución de 9-(tert-butil)-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-diona (370 mg, 1.30 mmol) en DCE (20 mL) se trató con POCl_3 (0.24 mL, 2.60 mmol) y la mezcla se calentó a 110°C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se lavó con H_2O . La fase orgánica se secó luego sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se recogió en DCE (20 mL) y luego se añadió 4-(metoximetil)-1H-imidazolío (438 mg, 3.90 mmol). La mezcla se calentó a 110°C durante 1 h, y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se lavó con H_2O . A continuación, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía instantánea (SiO_2 , heptano a AcOEt a AcOEt/MeOH 85:15) y SFC (columna: PPU 5 μm , 250 x 30 mm, 60A, Princeton; eluyente: isocrático al 5% MeOH/ CO_2 durante 11 minutos; flujo 100 mL/min; detección UV a 220 nm) dio el tiempo del título (83 mg). UPLC-MS: MS 379.2 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 1.04 min. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 1.38 (s, 9 H); 3.10 - 3.20 (m, 2 H); 3.22 (br s, 3 H); 3.63 (m, 2 H); 4.25 (m, 4 H); 6.86 (d, $J=1.96$ Hz, 1 H); 7.31 (s, 1 H); 7.49 (d, $J=8.21$ Hz, 1 H); 7.54 - 7.69 (m, 2 H); 8.17 (d, $J=1.56$ Hz, 1 H).

Ejemplo 126: 9-ciclopropil-2-(4-((trifluorometoxi)metil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona.



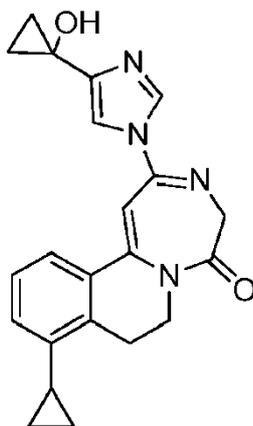
25 Una solución de 2-(4-(((tert-butildifenilsilil)oxi)metil)-1H-imidazol-1-il)-9-ciclopropil-7,8-dihidro-[1,4]diazepino [7,1-a] isoquinolin-5(4H)-ona (130 mg, 0.21 mmol, puede obtenerse por analogía con el ejemplo 118) en THF (15 mL) se trató con una solución de TBAF en THF (0.25 mL, 0.25 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Luego se diluyó con DCM y H_2O . La fase acuosa se extrajo dos veces con DCM y las capas orgánicas combinadas se hicieron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en crudo se purificó mediante SFC (columna: PPU 5 m, 250 x 30 mm, 60A, Princeton; eluyente: 13-18% MeOH/ CO_2 durante 11 min; flujo 100 mL/min; detección UV a 220 nm) y cristalización en Et_2O dio el compuesto del título como un sólido (28 mg). UPLC-MS: MS 349.3 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0.82 min. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 0.54-0.75 (m, 2H); 0.89-1.04 (m, 2H); 1.90-

2.11 (m, 1 H); 2.96-3.20 (m, 2H); 3.80-3.98 (m, 2H); 4.29-4.46 (br s, 2H); 4.55 (s, 2H); 7.08-7.27 (m, 2H); 7.27-7.41 (m, 1H); 7.79-7.90 (m, 1H); 8.05 (br s, 1H); 9.65 (br s, 1H).

Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 126 y sustituyendo los reactivos apropiados, materiales de partida y métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

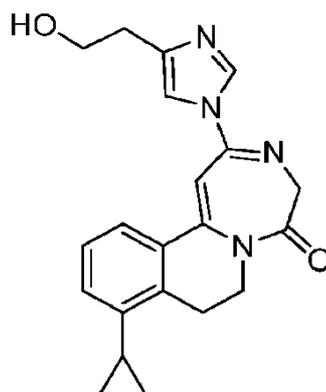
5

Ejemplo 127: 9-ciclopropil-2-(4-(1-hidroxiciclopropil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 375.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.90 min.

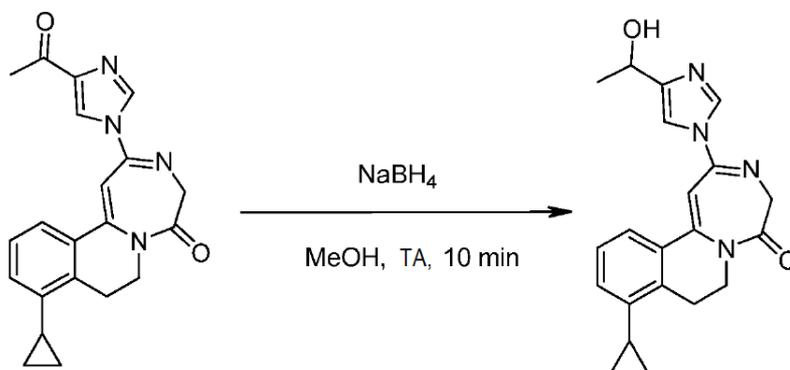


Ejemplo 128: 9-ciclopropil-2-(4-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 363.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.81 min.

10



Ejemplo 129: 9-ciclopropil-2-(4-(1-hidroxietil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona.

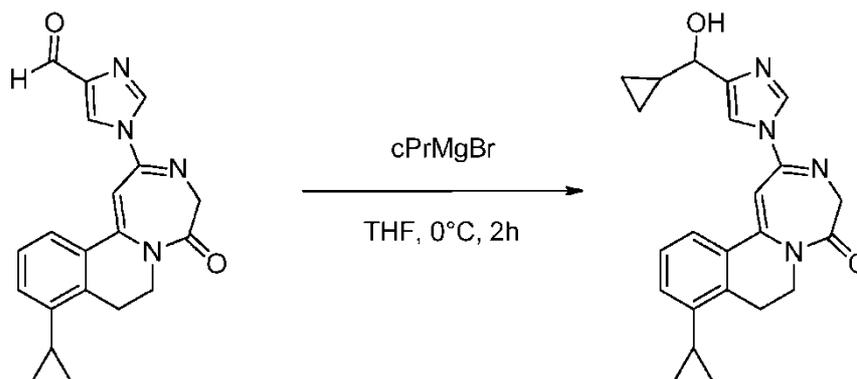


15

Una solución de 2-(4-acetil-1H-imidazol-1-il)-9-ciclopropil-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona (202 mg, 0.35 mmol, que se puede obtener por analogía con el ejemplo 118) en MeOH (8 mL) se trató con NaBH₄ (27 mg, 0.71 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se diluyó luego con DCM y H₂O,

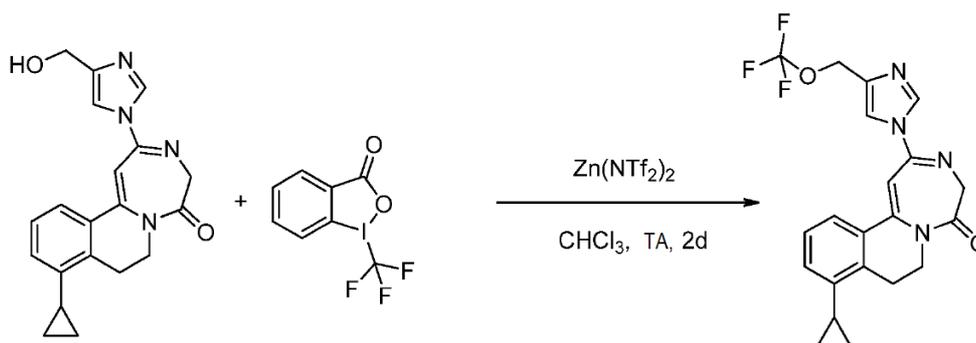
y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se purificó mediante SFC (columna: PPU 5 m, 250 x 30 mm, 60A, Princeton; eluyente: 12-17% MeOH/ CO_2 durante 14 min; flujo 100 mL/min; detección UV a 220 nm) y cristalización en Et_2O dio el compuesto del título como un sólido (41 mg). UPLC-MS: MS 363.2 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0.86 min. ^1H RMN (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 0.55-0.71 (m, 2H); 0.88-1.02 (m, 2H); 1.35 (d, $J=6.40$ Hz, 3H); 1.87-2.05 (m, 1H); 2.99-3.17 (m, 2H); 3.79-3.97 (m, 2H); 4.17-4.31 (m, 2H); 4.55-4.71 (m, 1H); 5.01 (d, $J=4.89$ Hz, 1H); 7.09-7.25 (m, 2H); 7.25-7.39 (m, 1H); 7.46 (s, 1H); 7.84-7.98 (m, 1H); 8.16 (br s, 1H).

Ejemplo 130 de referencia: 9-ciclopropil-2-(4-(ciclopropil(hidroxi)metil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona.



Una solución de 1-(9-ciclopropil-5-oxo-4,5,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2-il)-1H-imidazol-4-carbaldehído (230 mg, 0.66 mmol, que puede obtenerse por analogía con el ejemplo 118) en THF (35 mL) se enfrió a 0°C y luego se trató con una solución de cPrMgBr en THF (1.39 mL, 0.70 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h, y luego se añadió una solución acuosa de NH_4Cl saturado. La mezcla se extrajo con AcOEt , y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía instantánea (SiO_2 , $\text{AcOEt}:\text{MeOH}$ 100:0 a 90:10) y la cristalización en AcOEt dieron el compuesto de baldosa (66 mg). UPLC-MS: MS 389.2 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0.92 min. ^1H RMN (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 0.21-0.46 (m, 4H); 0.58-0.70 (m, 2H); 0.91-1.00 (m, 2H); 1.08-1.25 (m, 1H); 1.91-2.04 (m, 1H); 3.01-3.17 (m, 2H); 3.88 (br s, 2H); 3.93-4.03 (m, 1H); 4.24 (br s, 2H); 4.96 (d, $J=5.27$ Hz, 1H); 7.12-7.25 (m, 2H); 7.25-7.35 (m, 1H); 7.49 (s, 1H); 7.91 (d, $J=8.03$ Hz, 1H); 8.17 (s, 1H).

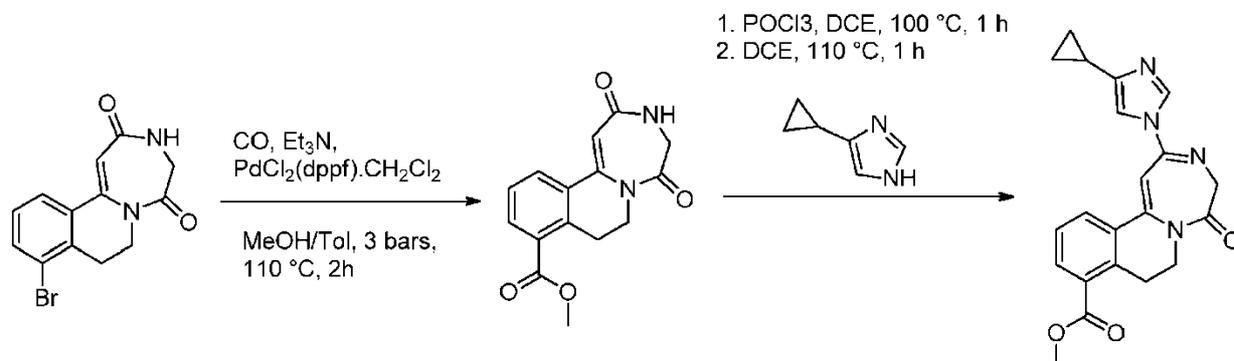
Ejemplo 131 de referencia: 9-ciclopropil-2-(4-((trifluorometoxi)metil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona.



Una solución de 9-ciclopropil-2-(4-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona (135 mg, 0.38 mmol) en CHCl_3 (50 mL) en Ar, se trató con 3,3-dimetil-1-(trifluorometil)-1,2-benzoydioxol (245 mg, 0.78 mmol) y $\text{Zn}(\text{NTf}_2)_2$ (242 mg, 0.39 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, y luego se trató de nuevo con 3,3-dimetil-1-(trifluorometil)-1,2-benzoydioxol (245 mg, 0.78 mmol) y $\text{Zn}(\text{NTf}_2)_2$ (242 mg, 0.39 mmol). Después de 24 h, la mezcla se vertió sobre H_2O y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron luego sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (SiO_2 , DCM/MeOH 100:0 a 95:5) y por SFC (columna: PPU 5 m, 250 x 30 mm, 60A, Princeton; eluyente: isocrático 20% MeOH/ CO_2 para 11 min; flujo 100 mL/min; detección UV a 220 nm) para dar el compuesto del título (3 mg). UPLC-MS: MS 417.2 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 1.15 min. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 0.56-0.71 (m, 2H); 0.93-1.05 (m, 2H);

1.91-2.04 (m, 1H); 3.14-3.20 (m, 2H); 3.89-4.01 (m, 2H); 4.34 (br s, 2H); 5.00 (s, 2H); 7.03 (s, 1H); 7.18-7.26 (m, 1H); 7.26-7.34 (m, 1H); 7.69-7.85 (m, 2H); 8.25 (s, 1H).

Ejemplo 132: 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-oxo-4,5,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolina-9-carboxilato de metilo.



5

Etapa 1: 2,5-dioxo-2,3,4,5,7,8-hexahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-9-carboxilato de metilo. 132-1. Una solución de 9-bromo-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-diona (600 mg, 1.95 mmol), PdCl₂(dppf)*CH₂Cl₂ se lavó con (319 mg, 0.39 mmol) y Et₃N (1.4 mL, 9.77 mmol) en MeOH/tolueno (30 mL, 1:1) y luego se colocó en atmósfera de CO a temperatura ambiente (3.0 bar). La mezcla se agitó luego y se calentó a 110°C durante 2 h. La mezcla se filtró a continuación sobre celite y el filtrado se concentró al vacío. La purificación por cromatografía instantánea (SiO₂, AcOEt/MeOH 100:0 a 90:10) dio el compuesto del título (255 mg). UPLC-MS: MS 287.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.65 min.

10

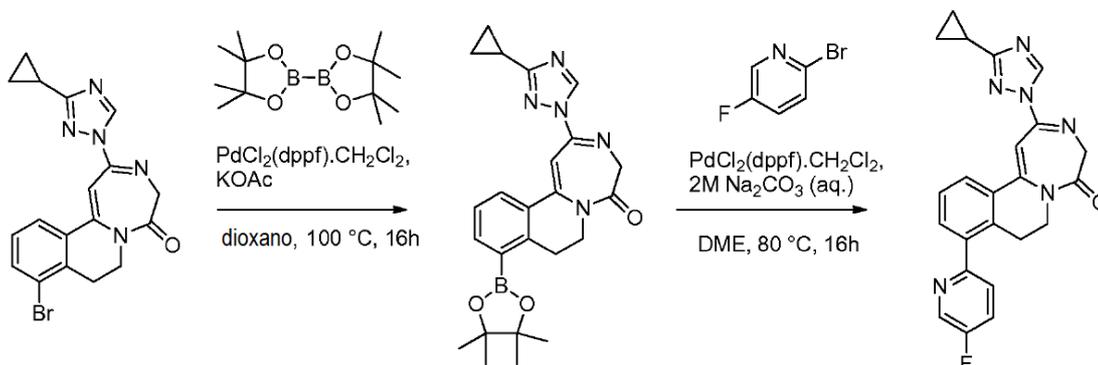
Etapa 2: 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-oxo-4,5,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-9-carboxilato de metilo. Ejemplo 132. Una solución de 2,5-dioxo-2,3,4,5,7,8-hexahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-9-carboxilato de metilo (225 mg, 0.79 mmol) en DCE (20 mL) se trató con POCl₃ (0.37 mL, 3.93 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar luego a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío, y se secó azeotrópicamente con tolueno. El residuo obtenido se recogió en DCE (40 mL) y se añadieron 4-ciclopropil-1H-imidazol (261 mg, 2.41 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante 1 h y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con DCM y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía instantánea (SiO₂, AcOEt/MeOH 100:0 a 90:10) y la cristalización en Et₂O/éter de petróleo dieron el compuesto del título (116 mg). UPLC-MS: MS 377.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.88 min. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 0.54-0.73 (m, 2H); 0.73-0.88 (m, 2H); 1.74-1.89 (m, 1H); 3.25 (br s, 2H); 3.67-3.82 (m, 2H); 3.88 (s, 3H); 4.25 (br s, 2H); 7.13 (s, 1H); 7.44 (s, 1H); 7.48-7.57 (m, 1H); 7.96 (d, J=7.65 Hz, 1H); 8.09 (s, 1H); 8.19 (d, J=7.91, 1H).

15

20

Ejemplo 133: 2-(3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-9-(5-fluoropiridin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona.

25



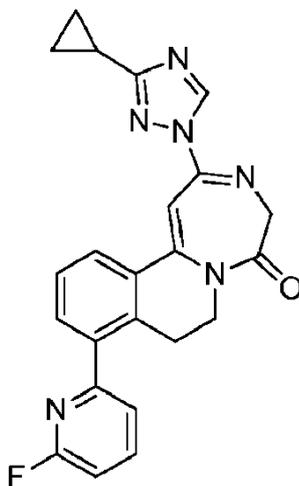
Etapa 1: 2-(3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. 133-3. Una solución de 9-bromo-2-(3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona (120 mg, 0.30 mmol), éster de bis pinacol (153 mg, 0.60 mmol) y KOAc (89 mg, 0.90 mmol) en dioxano (3 mL) se trataron con PdCl₂(dppf)*CH₂Cl₂ (37 mg, 0.045 mmol). La mezcla se agitó en atmósfera de N₂ a 100°C durante 90 min, y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se filtró en Hyflo, y el filtrado se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, AcOEt/heptano 88:12 a 100:0) proporcionó el compuesto del título (97 mg). UPLC-MS: MS 446.3 (M+H⁺); UPLC rt 1.27 min.

30

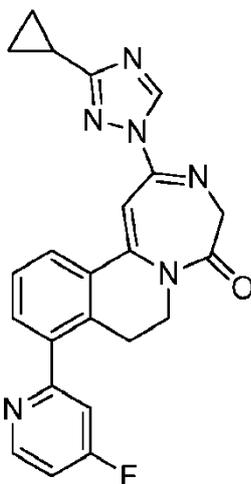
5 Etapa 2: 2-(3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-9-(5-fluoropiridin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. Ejemplo 133. Una suspensión de 2-(3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino [7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona (95 mg, 0.21 mmol), 2-bromo-5-fluoropiridina (79 mg, 0.45 mmol) y PdCl₂(dppf)*CH₂Cl₂ (17 mg, 0.021 mmol) en DME (2.1 mL) se trató con una solución acuosa de Na₂CO₃ 2M (0.5 mL, 1.06 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 13 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió sobre H₂O. La mezcla se extrajo con DCM y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación mediante SFC (columna: sílice 5 µm, 250 x 30 mm, Princeton, metanol isocrático al 5%/CO₂ durante 20 minutos, flujo de 100 mL/min) dio el compuesto del título (19 mg). UPLC-MS: MS 415.2 (M+H⁺); UPLC rt 1.02 min. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 0.71-0.90 (m, 2H); 0.90-1.00 (m, 2H); 1.91-2.09 (m, 1H); 2.91-3.09 (m, 2H); 3.73 (t, *J*=6.24 Hz, 2H); 4.33 (s, 2H); 7.06 (s, 1H); 7.40-7.56 (m, 1H); 7.66 (d, *J*=7.70 Hz, 1H); 7.73 (dd, *J*=8.71, 4.68 Hz, 1H); 7.83-8.01 (m, 2H); 8.73 (d, *J*=2.75 Hz, 1H); 9.03 (s, 1H).

Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 133 y sustituyendo los reactivos apropiados, materiales de partida y métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

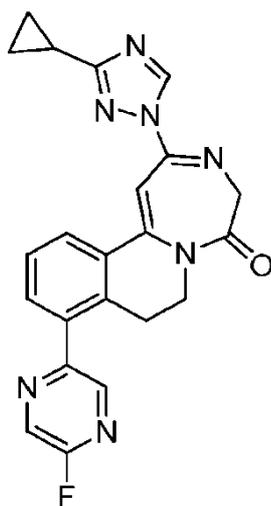
15 **Ejemplo 134:** 2-(3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-9-(6-fluoropiridin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 415.2 (M+H⁺); UPLC rt 1.05 min.



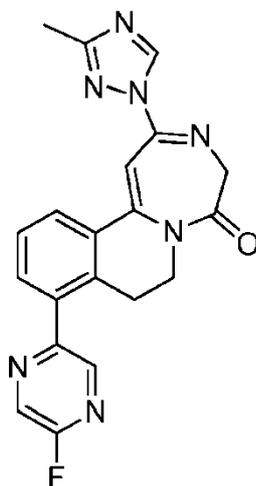
Ejemplo 135: 2-(3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-9-(4-fluoropiridin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 415.2 (M+H⁺); UPLC rt 1.00 min.



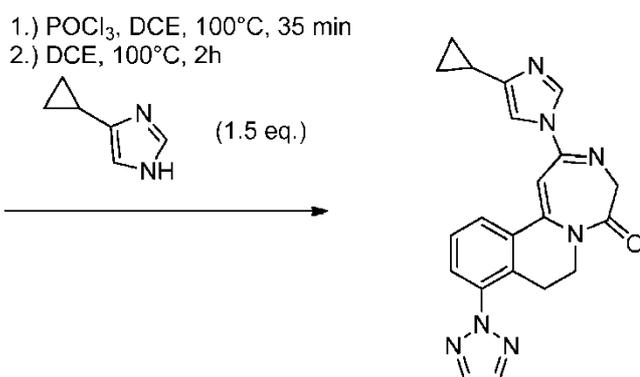
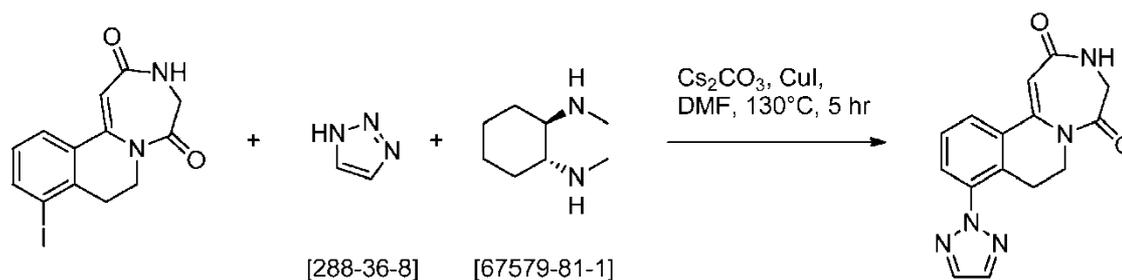
20 **Ejemplo 136:** 2-(3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-9-(5-fluoropirazin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 416.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.99 min.



Ejemplo 137: 9-(5-fluoropirazin-2-il)-2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 390.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.87 min.



5 **Ejemplo 138:** 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona.

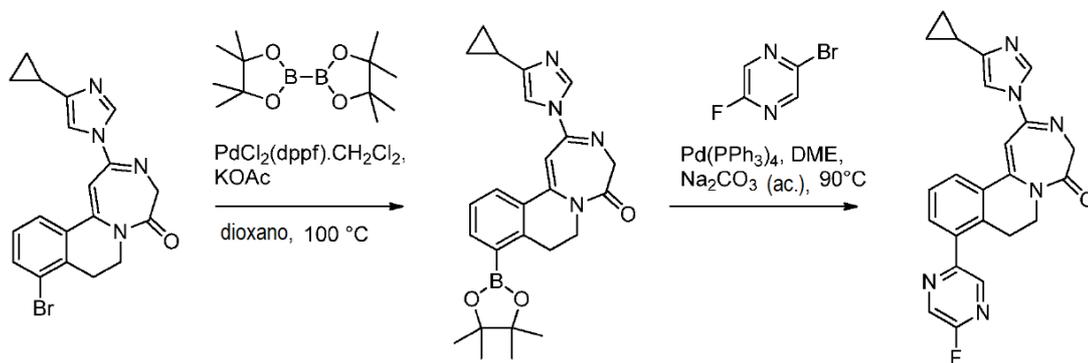


Etapa 1: 9-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-diona. 136-1. Una mezcla de 9-yodo-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-diona (600 mg, 1.69 mmol), 1H-1,2,3-triazol (421 mg, 6.10 mmol), trans-N,N-dimetilciclohexano-1,2-diamina (87 mg, 0.61 mmol), carbonato de cesio (1987 mg, 6.10 mmol) y CuI (323 mg, 1.69 mmol) en DMF (6 mL) se calentó en Ar a 130°C en el microondas durante 5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente se añadió agua y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (Biotage Isolera Four, eluyente: DCM durante 4 min, luego de MeOH al 0% en DCM a MeOH al 5% en DCM en 26 min, seguido de MeOH al 5% en DCM durante 5 min) para producir el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (97 mg). UPLC-MS: MS 296.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.63 min.

Etapa 2: 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. Ejemplo 136. A una solución en agitación de 9-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-3,4,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-diona (97 mg, 0.328 mmol) en 1,2-dicloroetano (3 mL) se añadió POCl₃ (0.061 mL, 0.657 mmol) a temperatura ambiente y la suspensión resultante se agitó a 100°C durante 35 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida hasta sequedad. Para la eliminación completa de POCl₃, el residuo se recogió en tolueno y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se secó a alto vacío a temperatura ambiente.

El intermedio de cloro crudo resultante se disolvió en 1,2-dicloroetano (3 mL), se añadió 4-ciclopropil-1H-imidazol (107 mg, 0.985 mmol) y la mezcla se agitó a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se diluyó con DCM. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en crudo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (Biotage Isolera Four, eluyente: DCM puro durante 3 min, luego MeOH al 0% en DCM a MeOH al 5% en DCM en 14 min, MeOH al 5% en DCM durante 3 min) para producir una espuma amarilla. La purificación adicional mediante SFC (columna: 2-etilpiridina 5 µm, 250 x 30 mm, 60A, Princeton; eluyente: MeOH al 8%/CO₂ durante 1 minuto, luego desde 8% de MeOH/CO₂ a 13% de MeOH/CO₂ en 6 min; flujo 100 mL/min; detección UV a 220 nm) dio el compuesto del título como espuma ligeramente amarilla (21 mg). UPLC-MS: MS 386.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.86 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.58 - 0.70 (m, 2 H), 0.74 - 0.82 (m, 2 H), 1.74 - 1.86 (m, 1 H), 2.91 (t, J=5.75 Hz, 2 H), 3.75 (t, J=5.87 Hz, 2 H), 4.25 (s, 2 H), 7.22 (s, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.54 - 7.63 (m, 1 H), 7.76 (d, J=8.80 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 8.14 - 8.21 (m, 3 H).

Ejemplo 139: 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(5-fluoropirazin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona.

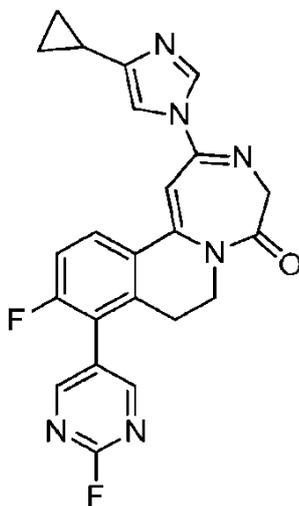


5 Etapa 1: 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a] isoquinolin-5(4H)-ona. 137-1. Una solución de 9-bromo-2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino [7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona (500 mg, 1.259 mmol), éster de bis pinacol (484 mg, 1.888 mmol) y KOAc (371 mg, 3.78 mmol) en dioxano (8 mL) se trataron con PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (103 mg, 0.126 mmol). La mezcla se agitó en atmósfera de N₂ a 100°C durante 90 min, y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se filtró en Hyflo, y el filtrado se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (Biotage Isolera Four, eluyente: EtOAc al 10% en heptano durante 2 min, luego EtOAc al 10% en heptano a EtOAc al 75% en heptano en 13 min, EtOAc al 75% en heptano durante 3 minutos) para dar el compuesto del título (232 mg). UPLC-MS: MS 445.4 (M+H⁺); UPLC rt 1.18 min.

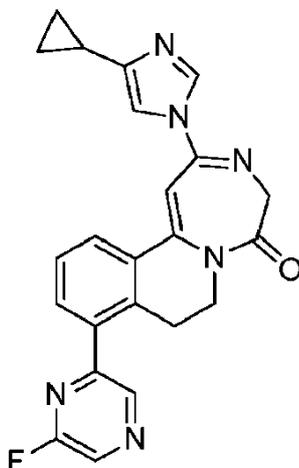
15 Etapa 2: 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(5-fluoropirazin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. Ejemplo 137. Una suspensión de 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona (100 mg, 0.225 mmol), 2-bromo-5-fluoropirazina (90 mg, 0.51 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (39 mg, 0.034 mmol) en DME (2.8 mL) se trató con una solución acuosa de Na₂CO₃ 2M (0.6 mL, 1.12 mmol). La mezcla se calentó a 90°C durante 2 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió sobre H₂O. La mezcla se extrajo con DCM y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (Biotage Isolera Four, eluyente: EtOAc al 25% en heptano durante 2 min, luego EtOAc al 25% en heptano a EtOAc al 100% en heptano en 10 min, EtOAc al 100% en heptano durante 5 minutos) para producir un sólido que se cristalizó en éter dietílico y proporcionó el compuesto del título (57 mg). UPLC-MS: MS 415.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.92 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.59-0.69 (m, 2 H), 0.72 - 0.82 (m, 2 H), 1.75 - 1.86 (m, 1 H), 2.97 (t, J=5.62 Hz, 2 H), 3.70 (t, J=6.11 Hz, 2 H), 4.24 (br. s., 2 H), 7.15 (s, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.54 (t, J=7.82 Hz, 1 H), 7.69 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 8.01 - 8.16 (m, 2 H), 8.58 (s, 1 H), 8.83 (d, J=8.31 Hz, 1 H).

25 Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 139 y sustituyendo los reactivos apropiados, materiales de partida y métodos de purificación conocidos por los expertos en la técnica, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

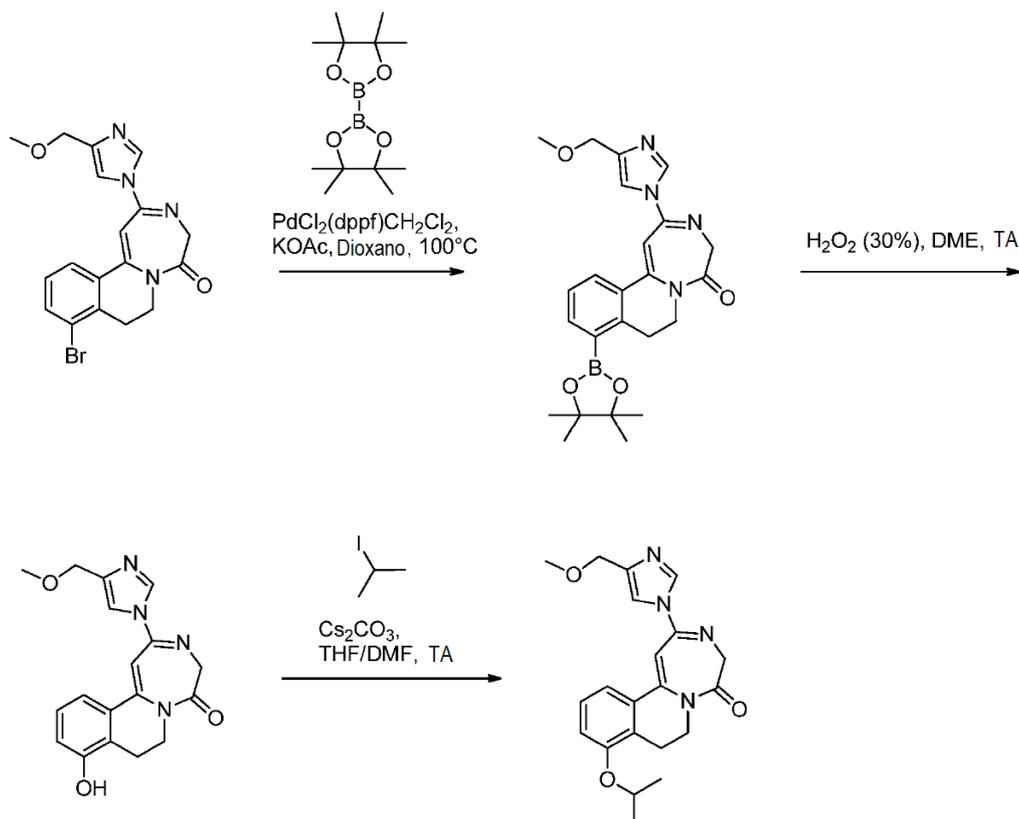
Ejemplo 140 de referencia (a partir del precursor descrito en la preparación 17a): 9-ciclopropil-2-(4-(1-fluorociclopropil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a][2,6]naftiridin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 433.3 (M+H⁺); UPLC rt 0.91 min.



Ejemplo 141 (a partir del precursor descrito en la preparación 17): 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(6-fluoropirazin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. UPLC-MS: MS 415.3 (M+H⁺); UPLC rt 0.89 min.



Ejemplo 142: 9-isopropoxi-2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona.



5

Etapa 1: 2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino [7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. 142-1. Una solución de 9-bromo-2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4] diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona (369 mg, 0.92 mmol), bis éster de pinacol (354 mg, 0.92 mmol) y KOAc (271 mg, 2.76 mmol) en dioxano (5.3 mL) se trató con PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (75 mg, 0.092 mmol). La mezcla se agitó en atmósfera de N₂ a 100°C durante 5 h, y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se filtró en Hyflo, y el filtrado se concentró al vacío. El producto en crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice (Biotage Isolera Four, eluyente: MeOH al 1% en DCM durante 3 min, a continuación, a partir de 1% de MeOH en DCM al 5% de MeOH en DCM en 27 min, 5% de MeOH en DCM durante 5 minutos) para producir el compuesto del título (418 mg). UPLC-MS: MS 449.3 (M+H⁺); UPLC rt 1.10 min.

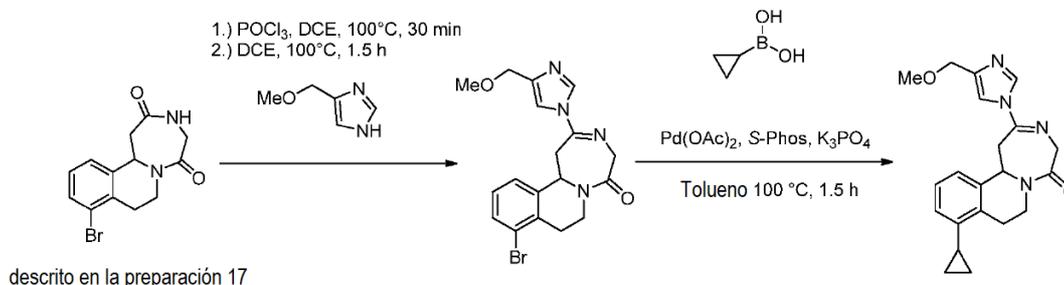
10

15 Etapa 2: 9-hidroxi-2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. Ejemplo 142-2. 2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino

[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona (413 mg, 0.737 mmol) se disolvió en DME (10 mL) y se usó peróxido de hidrógeno (30%, 3.40 mL, 33.3 mmol) agregado a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche y los cristales resultantes se separaron por filtración (62 mg). UPLC-MS: MS 339.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.63 min.

5 Etapa 3: 9-isopropoxi-2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. Ejemplo 142. A una suspensión agitada de 9-hidroxi-2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino [7,1-a]isoquinolina-5(4H)-ona (50 mg, 0.148 mmol) y carbonato de cesio (120 mg, 0.369 mmol) en THF (1 mL) y DMF (0.35 mL), se añadió yoduro de isopropilo (55 mg, 0.325 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 h y se vertió sobre H₂O. La mezcla se extrajo con DCM y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto crudo se purificó mediante SFC (columna: PPU 5 μm, 250 x 30 mm, 60A, Princeton; eluyente: 5% de MeOH/CO₂ isocrático durante 20 minutos, flujo de 100 mL/min, detección UV a 220 nm). El residuo se cristalizó en dietil éter y dio el compuesto del título en forma de cristales blancos (27 mg). UPLC-MS: MS 381.2 (M+H⁺); UPLC rt 0.98 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.27 (d, *J*=6.11 Hz, 6 H), 2.80 (t, *J*=6.11 Hz, 2 H), 3.23 (s, 3 H), 3.82 (br. s., 2 H), 4.22 (br. s., 2 H), 4.27 (s, 2 H), 4.64 (dt, *J*=12.04, 6.08 Hz, 1 H), 7.14 (d, *J*=8.07 Hz, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.31 (t, *J*=8.19 Hz, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.66 (d, *J*=7.82 Hz, 1 H), 8.20 (s, 1 H).

15 **Ejemplo 143:** 9-ciclopropil-2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-1,7,8,12b-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona.



20 Etapa 1: 9-bromo-2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-1,7,8,12b-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. Ejemplo 143-1. A una solución en agitación de 9-bromo-1,3,4,7,8,12b-hexahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-diona (0.464 g, 1.5 mmol) en 1,2-dicloroetano (15 mL) se añadió POCl₃ (0.28 mL, 3.0 mmol) a temperatura ambiente y la suspensión resultante se agitó a 100°C durante 60 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida hasta sequedad. Para la eliminación completa de POCl₃, el residuo se recogió en tolueno y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se secó a alto vacío a temperatura ambiente. El intermedio de cloro crudo resultante (0.491 g) se disolvió en 1,2-dicloroetano (15 mL), se añadió 4-(metoximetil)-1H-imidazol (0.841 g, 7.5 mmol) y la mezcla se agitó a 100°C durante 1.5 h. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se diluyó con DCM. Se añadieron agua y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (Biotage Isolera Four, eluyente: MeOH al 1% en DCM durante 3 min, luego MeOH al 1% en DCM a MeOH al 4% en DCM en 25 min, MeOH al 4% en DCM durante 5 minutos) para producir una espuma amarilla (149 mg). UPLC-MS: MS 403.1/405.1 (M+H⁺); UPLC rt 0.82 min.

35 Etapa 2: 9-ciclopropil-2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-1,7,8,12b-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona. Ejemplo 143. 9-bromo-2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-1,7,8,12b-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona se disolvió (148 mg, 0.367 mmol) en tolueno (3.6 mL) y se agregaron S-Phos (49 mg, 0.171 mmol), ácido ciclopropilborónico (66 mg, 0.734 mmol) y K₃PO₄ (164 mg, 0.771 mmol). La suspensión se desgasificó, se añadió Pd(OAc)₂ (17 mg, 0.073 mmol) bajo argón y la mezcla se calentó a 100°C durante 1.5 h. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de celite y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (Biotage Isolera Four, eluyente: MeOH al 1% en DCM durante 3 min, luego MeOH al 1% en DCM a MeOH al 4% en DCM en 12 min, MeOH al 4% en DCM durante 3 minutos) para producir una espuma amarilla. Purificación adicional mediante SFC (columna: 2-etilpiridina 5 μm, 250 x 30 mm, 60A, Princeton; eluyente: MeOH al 11%/CO₂ durante 1 minuto, luego a partir de MeOH al 11%/CO₂ a 16% de MeOH/CO₂ en 6 minutos, flujo de 100 mL/min, detección de UV a 220 nm) dio el compuesto del título como espuma blanca (30 mg). UPLC-MS: MS 365.3 (M+H⁺); UPLC rt 0.85 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.51 - 0.66 (m, 2 H), 0.86 - 0.98 (m, 2 H), 1.86 - 2.00 (m, 1 H), 2.97 - 3.09 (m, 2 H), 3.21 (s, 3 H), 3.54 - 3.66 (m, 1 H), 3.67 - 3.77 (m, 1 H), 4.11 - 4.30 (m, 3 H), 5.26 (d, *J*=15.31 Hz, 1 H), 5.73 (dd, *J*=9.91, 4.89 Hz, 1 H), 6.95 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H), 7.12 - 7.21 (m, 1 H), 7.21 - 7.27 (m, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H).

Pruebas biológicas

1.1 Pruebas in vitro

5 La actividad de los compuestos de la presente invención se examinó mediante determinación de la medida en la cual la elevación inducida por glutamato de la concentración de calcio intracelular en células L(tk-) que expresan receptores mGluR5a humanos (véase L.P. Daggett et al., Neuropharm, vol. 34, páginas 871-886, 1995), se inhibe mediante la utilización de métodos como se describe, por ejemplo, por L. P. Daggett et al., Neuropharm. Vol. 34, páginas 871-886 (1995) and P. J. Flor et al., J. Neurochem. Vol. 67, páginas 58-63 (1996).

10 La actividad de los compuestos de la presente invención con respecto al antagonismo de mGluR1 se examinó mediante un ensayo basado en mediciones de aumentos de calcio intracelular inducidos por L-glutamato utilizando un lector de placas de imágenes fluorométricas con base en placas de 96 pozos (FLIPR) y células CHO que expresan de manera estable mGluR1 humano. El L-glutamato indujo respuestas de calcio robustas a través de mGluR1 humano de una manera dependiente de la concentración y en el rango micromolar bajo. La siguiente tabla representa los valores de IC₅₀ de la inhibición de la elevación de la concentración de calcio intracelular inducida por glutamato.

Ejemplo	mGluR5	mGluR1	Ejemplo	mGluR5	mGluR1
	IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)		IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)
1	0.327	6.4	88h	0.046	1.053
2	0.09	0.027	88i	0.340	>10
3	0.22	0.585	88j	0.056	1.857
4	0.18	0.15	88k	0.069	5.86
5	0.044	0.015	89	0.028	0.65
6	0.075	3.05	90	0.01	1.5
7	0.024	0.21	91	0.009	0.22
8	0.022	4.9	92	<0.001	0.636
9	0.6	>10	93	0.003	1.5
10	0.345	0.94	94	2.7	>10
11	0.17	0.69	95-1	0.02	10
12	0.046	1.3	95-2	0.011	>10
13	0.082	0.53	96-1	0.006	0.54
14	0.55	>10	96-2	0.002	0.289
15	42% ^a	44% ^a	97	0.037	5.9
16	2.2	3.5	98	0.014	2.4
17	2.2	>10	99	0.083	>2
18	4.1	>10	99a	0.077	>10

ES 2 672 737 T3

Ejemplo	mGluR5	mGluR1	Ejemplo	mGluR5	mGluR1
	IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)		IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)
19	4.5	0.8	99b	41% ^b	>10
20	1.2	2.8	99c	31% ^b	>10
21	3.9	5.2	99d	0.347	>2
22	0.071	>10	99e	0.127	8.261
23	0.022	>10	99f	0.102	11.993
24	0.035	>10	99g	0.220	18.193
25	0.066	>10	99h	0.038	no probado
26	0.235	>10	99i	0.016	0.687
27	0.437	>10	99j	0.007	3.206
28	0.08	4.8	99k	0.003	0.561
29	0.09	0.008	99l	0.002	0.702
30	0.15	1.4	99m	0.002	0.672
31	0.167	1.3	99n	0.006	2.079
32	0.01	0.035	99o	0.050	>10
33	0.013	1.4	99p	0.002	0.814
34	0.041	0.093	99q	0.088	>6
35	0.014	0.015	99r	0.136	>10
36	3.8	6.9	99s	0.153	>10
36a	5.5	1% ^a	100	0.019	0.56
37	0.077	2.2	101	0.026	>10
38	0.05	0.022	102	0.016	>10
39	0.61	1.6	103	0.018	>10
40	5.2	>10	104	0.007	1.3
41	0.032	>10	105	0.122	>10

ES 2 672 737 T3

Ejemplo	mGluR5	mGluR1	Ejemplo	mGluR5	mGluR1
	IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)		IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)
42	0.032	3.4	106	0.182	>10
43	0.685	>10	106a	0.068	>10
44	1.6	>10	106b	0.168	7.333
45	0.7	>10	106c	1.090	>10
46	0.27	2.2	107	0.835	>10
47	0.071	3.4	108	0.018	3.3
48	0.035	2.3	108a	0.091	>10
49	1.3	>10	108b	0.023	1.919
50	0.046	>10	108c	0.115	>10
51	0.035	>10	109	0.01	1.8
52	0.066	>10	110	0.27	>10
53	0.007	>10	110a	0.328	>2
54	0.011	>10	110b	0.758	>10
55	4.9	>10	110c	72% ^b	>10
56	24% ^a	0% ^a	110d	57% ^b	>10
57	0.014	4.5	111	0.053	9.3
58	26% ^a	8.9	112	0.515	>10
59	23% ^a	6.5	113	0.12	2.3
60	27% ^a	15% ^a	114	1.6	>10
61	0.345	3.1	115	0.495	>10
62	0.595	1.6	116	0.41	>10
63	0.535	3.2	117	0.035	0.66
64	4.3	>10	118	0.018	>10
65	0.21	1.5	119	0.024	2.6

ES 2 672 737 T3

Ejemplo	mGluR5	mGluR1	Ejemplo	mGluR5	mGluR1
	IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)		IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)
66	0.78	>10	120	0.007	0.89
67	0.715	1.4	121	0.014	0.49
68	1.7	>10	122	0.005	1.1
69	0.02	>10	123	0.003	7
70	0.049	>10	123a	0.012	>2
71	0.027	6.4	123b	0.001	2.342
72	0.275	>10	123c	0.008	0.226
73	3.5	>10	123d	0.011	0.511
74	0.022	1.2	123e	0.056	1.644
75	0.009	0.17	123f	0.108	>2
76	0.034	4.2	124	0.005	3.3
77	0.032	73% ^a	125	0.18	>2
78	0.54	>10	126	0.006	0.712
79	0.13	>10	127	0.007	1.195
80	0.145	>10	128	0.001	0.041
81	0.036	>10	129	0.002	1.5
82	0.072	>10	130	0.027	3.312
83	0.205	>10	131	0.046	>2
84	0.028	>10	132	0.061	2.068
85	0.039	1.6	133	0.215	>10
86	0.012	5.9	134	0.198	>10
87	0.148	56% ^a	135	0.829	>10
88	0.131	47% ^a	136	0.019	>2
88a	0.005	24% ^a	137	0.048	>10

Ejemplo	mGluR5	mGluR1	Ejemplo	mGluR5	mGluR1
	IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)		IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)
88b	0.020	>2	138	0.079	1.485
88c	0.271	>10	139	0.017	1.103
88d	0.031	>2	140	0.093	>10
88e	0.034	3.881	141	0.026	0.402
88f	0.100	1.953	142	0.273	>2
88g	0.017	0.761	143	0.282	>10
a% inhibición a 10μM; b% inhibición a 2μM					

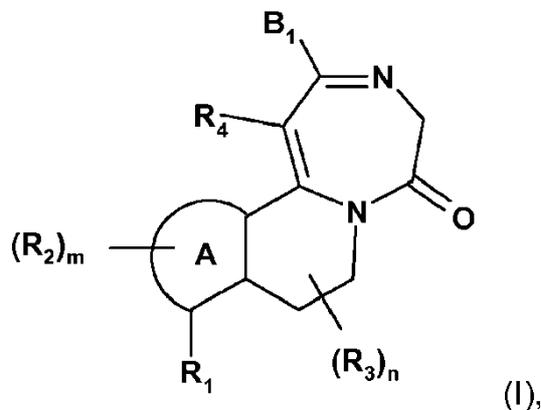
Los siguientes dos compuestos de fórmula (I) se ensayaron a 10 μM en la prueba de antagonismo mGluR5a descrita anteriormente y se observó menos del 20% de inhibición:

9-cloro-2-(5-metil-1H-pirazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona; y

- 5 2-(4-etil-1H-imidazol-1-il)-9-(3-hidroxioetan-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



o una sal del mismo, en donde

- 5 A es un sistema de anillo monocíclico fusionado de cinco a siete miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado no aromático y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R₁ es halógeno; ciano; nitro; hidroxilo; amino; -C(O)H; -C(O)NH₂; -X₁-R₅; o -X₂-B₂;

X₁ se selecciona de enlace; carbonilo; oxígeno; azufre; -S(O)-; -S(O)₂-; amino, que puede estar sustituido con alquilo C₁₋₄; -NH-C(O)-; -C(O)-NH-; -C(O)-O-; -O-C(O)-; -NH-S(O)₂-; -S(O)₂-NH-; y -NHC(O)NH-;

- 10 R₅ es alquilo C₁₋₆; halogenoalquilo C₁₋₆; cianoalquilo C₁₋₆; carboxialquilo C₁₋₆; hidroxialquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; alquil C₁₋₄carbonil-alquilo C₁₋₆; alcoxycarbonil C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; alquil C₁₋₄carboniloxi-alquilo C₁₋₆; aminoalquilo C₁₋₆; alquilamino C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; di(alquil C₁₋₄)amino- alquilo C₁₋₆; aminocarbonil-alquilo C₁₋₆; alquilaminocarbonil C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; di(alquil C₁₋₄) aminocarbonil-alquilo C₁₋₆; alquil C₁₋₄ carbonilamino-alquilo C₁₋₆; C₁₋₄ alquilaminosulfonil- alquilo C₁₋₆; di(alquil C₁₋₄) aminosulfonil- alquilo C₁₋₆;

- 15 alqueno C₂₋₆; halogenoalqueno C₂₋₆; alquino C₂₋₆; halogenoalquino C₂₋₆;

X₂ es un enlace o alqueno C₁₋₃, en donde un átomo de carbono del alqueno C₁₋₃ se puede reemplazar por un grupo seleccionado de carbonilo; oxígeno; azufre; -S(O)-; -S(O)₂-; amino, que puede estar sustituido con alquilo C₁₋₄; -NH-C(O)-; -C(O)-NH-; -C(O)-O-; -O-C(O)-; -NH-S(O)₂-; -S(O)₂-NH-; y -NHC(O)NH-;

- 20 B₂ es un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado no aromático y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en los que el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₆;

cada R₆ es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o halogenoalcoxi C₁₋₄; o dos R₆ en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

- 25 cada R₂ es independientemente halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₄; halogenoalquilo C₁₋₄; hidroxialquilo C₁₋₄; aminoalquilo C₁₋₄; alquilamino C₁₋₄-alquilo C₁₋₄; di-(alquil C₁₋₄)amino- alquilo C₁₋₄; alcoxi C₁₋₄- alquilo C₁₋₄; alqueno C₂₋₄; halogenoalqueno C₂₋₄; alquino C₂₋₄; halogenoalquino C₂₋₄; alcoxi C₁₋₄; halogenoalcoxi C₁₋₄; alquil C₁₋₄-amino; di-(alquil C₁₋₄) amino o cicloalquilo C₃₋₆, en donde un átomo de carbono del cicloalquilo C₃₋₆ puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno y en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar unido directamente al sistema de anillo o mediante un alqueno C₁₋₂ o un oxígeno;

- 30 n es 0, 1, 2, 3 o 4;

cada R₃ es independientemente halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₄; halogenoalquilo C₁₋₄; hidroxialquilo C₁₋₄; aminoalquilo C₁₋₄; alquilamino C₁₋₄-alquilo C₁₋₄; di-(alquil C₁₋₄) amino-alquilo C₁₋₄; alcoxi C₁₋₄- alquilo C₁₋₄; alqueno C₂₋₄; halogenoalqueno C₂₋₄; alquino C₂₋₄; halogenoalquino C₂₋₄; alcoxi C₁₋₄; halogenoalcoxi C₁₋₄; alquil C₁₋₄-amino; di-(alquil C₁₋₄) amino o cicloalquilo C₃₋₆, en donde un átomo de carbono del cicloalquilo C₃₋₆ puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno y en donde el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar unido directamente al sistema de anillo o mediante un alqueno C₁₋₂ o un oxígeno;

- 35 R₄ es hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₄; halogenoalquilo C₁₋₄; hidroxialquilo C₁₋₄; aminoalquilo C₁₋₄; alquilamino C₁₋₄-alquilo C₁₋₄; di-(alquil C₁₋₄) amino-alquilo C₁₋₄; alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄; alqueno C₂₋₄;

- halogenoalqueno C_{2-4} ; alquino C_{2-4} ; halogenoalquino C_{2-4} ; alcoxi C_{1-4} ; halogenoalcoxi C_{1-4} ; alquil C_{1-4} -amino; di-(alquil C_{1-4}) amino o cicloalquilo C_{3-6} , en donde un átomo de carbono del cicloalquilo C_{3-6} puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno y en donde el cicloalquilo C_{3-6} puede estar unido directamente al sistema de anillo o mediante un alqueno C_{1-2} o un oxígeno;
- 5 B_1 es un sistema de anillo aromático de cinco a seis miembros, que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R_7 ;
- cada R_7 es independientemente
- halógeno, ciano, hidroxilo, amino,
- 10 alquilo C_{1-4} ; halogenoalquilo C_{1-4} ; hidroxialquilo C_{1-4} ; aminoalquilo C_{1-4} ; alquilamino C_{1-4} -alquilo C_{1-4} ; di-(alquil C_{1-4}) amino-alquilo C_{1-4} ; alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} ;
- alqueno C_{2-4} ; halogenoalqueno C_{2-4} ; alquino C_{2-4} ; halogenoalquino C_{2-4} ;
- alcoxi C_{1-4} ; alcoxi C_{1-4} -alcoxi C_{1-4} -halogenoalcoxi C_{1-4} ;
- alquil-amino C_{1-4} ; di-(alquil C_{1-4}) amino;
- 15 alcoxycarbonilo C_{1-4} ;
- o un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado no aromático y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R_8 ;
- cada R_8 es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-4} , halogenoalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} o halogenoalcoxi C_{1-4} ; o dos R_8 en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;
- 20 o dos R_7 en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos de anillo un sistema de anillo no aromático insaturado monocíclico de cinco a siete miembros fusionado que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo a su vez puede ser sustituido una o más veces por R_9 ;
- cada R_9 es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-4} , halogenoalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} o halogenoalcoxi C_{1-4} ; o dos R_9 en el mismo átomo del anillo son ambos oxo.
- 25 2. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo, en donde A es fenilo.
3. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, o una sal del mismo, en donde R_1 es $-X_2-B_2$, en donde X_2 es un enlace; B_2 es cicloalquilo C_{3-6} que puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_6 ;
- 30 o B_2 es un sistema de anillo aromático de cinco a seis miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R_6 ; cada R_6 es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-4} , halogenoalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} o halogenoalcoxi C_{1-4} .
4. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal del mismo, en donde
- 35 m es 0, 1 o 2;
- cada R_2 es independientemente halógeno, alquilo C_{1-4} ; halogenoalquilo C_{1-4} ; alcoxi C_{1-4} ; halogenoalcoxi C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} ;
- n es 0; y
- R_4 es hidrógeno.
- 40 5. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal del mismo, en donde B_1 es un sistema de anillo aromático de cinco a seis miembros, que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R_7 ; y en donde cada R_7 es independientemente halógeno, alquilo C_{1-4} ; halogenoalquilo C_{1-4} ; alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -alcoxi C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} .
- 45 6. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo, en donde
- A es fenilo;

R₁ es -X₂-B₂, en donde X₂ es un enlace;

B₂ es cicloalquilo C₃₋₆ que puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₆;

5 o B₂ es un sistema de anillo aromático de cinco a seis miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₆;

cada R₆ es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o halogenoalcoxi C₁₋₄;

m es 0, 1 o 2;

10 cada R₂ es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₄; halogenoalquilo C₁₋₄; alcoxi C₁₋₄; halogenoalcoxi C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;

n es 0, 1 o 2;

cada R₃ es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₄; halogenoalquilo C₁₋₄; alcoxi C₁₋₄; halogenoalcoxi C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;

R₄ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄; halogenoalquilo C₁₋₄; alcoxi C₁₋₄; halogenoalcoxi C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;

15 B₁ es un sistema de anillo aromático de cinco a seis miembros, que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₇;

y en donde cada R₇ es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₄; halogenoalquilo C₁₋₄; alcoxi C₁₋₄; alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆.

20 7. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en donde dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en

9-metoxi-2-(3-metoxifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;

9-cloro-2-(tiofen-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;

9-cloro-2-(3-metoxifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;

25 2-(tiofen-2-il)-9-(trifluorometil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;

9-metoxi-2-(tiofen-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;

9-cloro-2-(2-metoxipiridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;

9-metoxi-2-(5-metilfuran-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;

9-metoxi-2-(2-metoxipiridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;

30 9-metoxi-2-(6-metoxipiridin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;

2-(2-etilpiridin-4-il)-9-metoxi-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;

9-metoxi-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;

9-metoxi-2-(3-(2-metoxietoxi)fenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;

10-cloro-9-metoxi-2-(3-metoxifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;

35 11-cloro-9-metoxi-2-(3-metoxifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;

2-(3-etoxifenil)-9-metoxi-7-metil-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;

9-metoxi-2-(3-(trifluorometil)fenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;

9-metoxi-2-(4-metoxifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;

9-metoxi-2-(5-metoxi-2-metilfenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;

40 9-fluoro-2-(tiofen-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;

9-bromo-2-(3-metoxifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;

- 2-(2-(dimetilamino)piridin-4-il)-9-metoksi-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(2-metoxipiridin-4-il)-9-morfolino-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(5-metilfuran-2-il)-9-morfolino-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-9-morfolino-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 5 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9-morfolino-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-(3-metoxifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(furan-2-il)-9-(piridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-bromo-2-(tiofen-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 10 9-yodo-2-(3-metoxifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-yodo-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-yodo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-yodo-2-(2-metoxipiridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(furan-3-il)-9-yodo-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 15 9-yodo-2-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-yodo-2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-metoksi-2-(4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-etil-2-(3-metoxifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-etinil-2-(tiofen-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 20 5-oxo-2-(tiofen-2-il)-4,5,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolina-9-carbonitrilo;
 2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-oxo-4,5,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,-a]isoquinolina-9-carbonitrilo;
 2-(3-metoxifenil)-9-morfolino-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-9-(1H-pirazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-((dimetilamino)metil)-2-(3-metoxifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 25 9-((2-metoxietoksi)metil)-2-(3-metoxifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-(hidroximetil)-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-(hidroximetil)-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-(1-metoxietil)-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-acetil-2-(3-metoxifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 30 2-(3-metoxifenil)-9-fenil-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(2-metoxipiridin-4-il)-9-(piridin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(furan-3-il)-9-(piridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(2-metoxipiridin-4-il)-9-(pirazin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-(6-fluoropiridin-3-il)-2-(2-metoxipiridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 35 9-(3-fluoropiridin-4-il)-2-(2-metoxipiridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-9-(piridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-9-(2-metilpiridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;

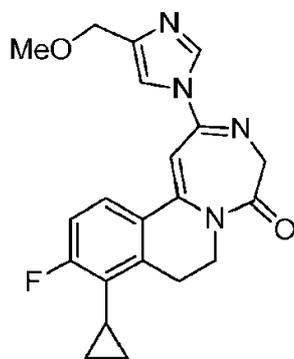
- 2-(3-metoxifenil)-9-(tetrahidrofuran-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 (R)-2-(3-metoxifenil)-9-(tetrahidrofuran-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 (S)-2-(3-metoxifenil)-9-(tetrahidrofuran-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-metoxi-2-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 5 9,10-dimetoxi-2-(3-metoxifenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-metoxi-2-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-isopropil-1H-imidazol-1-il)-9-metoxi-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-cloro-2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-yodo-2-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 10 1-(9-yodo-5-oxo-4,5,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2-il)-1H-imidazol-4-carbonitrilo;
 2-(4-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-il)-9-yodo-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 1-(9-yodo-5-oxo-4,5,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2-il)-1H-imidazol-4-carboxilato de metilo;
 2-(2,4-dimetil-1H-imidazol-1-il)-9-yodo-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 1-(9-yodo-5-oxo-4,5,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2-il)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo;
- 15 2-(4-ciclobutil-1H-imidazol-1-il)-9-(1H-pirazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-ciclobutil-1H-imidazol-1-il)-9-morfolino-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-9-(tiazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-isopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-isopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 20 2-(4-etil-1H-imidazol-1-il)-9-(oxazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-etil-1H-imidazol-1-il)-9-(furan-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-(2-metoxietil)-1H-imidazol-1-il)-9-(tiazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-9-(5-metiltiazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-9-(pirimidin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 25 2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-9-(piridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-9-(piridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-(6-fluoropiridin-3-il)-2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-9-(tiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-9-(5-fluoropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 30 9-(6-fluoropiridin-3-il)-2-(4-(2-metoxietil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-9-vinil-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-etil-1H-imidazol-1-il)-9-(4-fluorofenil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(4-metiloxazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(5-metiloxazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 35 2-(4-(oxazol-2-il)-1H-imidazol-1-il)-9-propil-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-etil-2-(4-isopropil-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-9-propil-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;

- 9-ciclobutil-2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 9-ciclobutil-2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 9-ciclopropil-2-(3-(metoximetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 4-(6-fluoropiridin-3-il)-11-(4-isopropil-1H-imidazol-1-il)-5,6-dihidro-[1,4]diazepino[1,7-h][1,7]naftiridin-8(9H)-ona;
- 5 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(6-fluoropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 9-ciclopropil-2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(2-fluoropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 2-(4-ciclobutil-1H-imidazol-1-il)-9-(2-fluoropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(2,6-difluoropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 10 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(isoxazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-9-(tiazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 2-(3-etil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-9-(6-fluoropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 2-(3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-9-(6-fluoropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(3-metilisotiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 15 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(oxazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 2-(4-etinil-1H-imidazol-1-il)-9-(tiazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 9-(2-fluoropiridin-3-il)-2-(4-(oxazol-2-il)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-1-metil-9-(3-metilisoxazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(2-metiloxazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 20 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(oxazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(6-fluoropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a][2,6]naftiridin-5(4H)-ona;
- 2-(4-etil-1H-imidazol-1-il)-9-(tetrahidrofuran-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- (R)-2-(4-etil-1H-imidazol-1-il)-9-(tetrahidrofuran-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- (S)-2-(4-etil-1H-imidazol-1-il)-9-(tetrahidrofuran-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 25 2-(4-(tert-butil)-1H-imidazol-1-il)-9-(tetrahidrofuran-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- (R)-2-(4-(tert-butil)-1H-imidazol-1-il)-9-(tetrahidrofuran-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- (S)-2-(4-(tert-butil)-1H-imidazol-1-il)-9-(tetrahidrofuran-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 2-(4-etil-1H-imidazol-1-il)-9-(1-fluorociclobutil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 2-(4-etil-1H-imidazol-1-il)-9-(3-fluorooxetan-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 30 2-(4-etil-1H-imidazol-1-il)-9-(1-hidroxietil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- (R)-2-(4-etil-1H-imidazol-1-il)-9-(1-hidroxietil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- (S)-2-(4-etil-1H-imidazol-1-il)-9-(1-hidroxietil)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 9-acetil-2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 9-acetil-2-(4-ciclobutil-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 35 2-(4-(1-metoxietil)-1H-imidazol-1-il)-9-(prop-1-en-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- (R)-2-(4-(1-metoxietil)-1H-imidazol-1-il)-9-(prop-1-en-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- (S)-2-(4-(1-metoxietil)-1H-imidazol-1-il)-9-(prop-1-en-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;

- 9-(ciclopent-1-en-1-il)-2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-9-(prop-1-en-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-ciclopropil-2-(4-(1-metoxietil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 (S)-9-ciclopropil-2-(4-(1-metoxietil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 5 (R)-9-ciclopropil-2-(4-(1-metoxietil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-ciclobutil-1H-imidazol-1-il)-9-propionil-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona; y
 9-(tert-butil)-2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-9-(3-fluoropirazin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-9-(3-fluoropiridin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 10 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(tiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(2-metiltiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(pirazin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-9-(tiazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-(2-metoxietil)-1H-imidazol-1-il)-9-(tiazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 15 2-(4-(etoximetil)-1H-imidazol-1-il)-9-(4-metiltiazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-(etoximetil)-1H-imidazol-1-il)-9-(tiazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(4-fluoropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-ciclopropil-10-fluoro-2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-9-(2-metiloxazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 20 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(6-hidroxipiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(6-metoxipiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(1H-pirazol-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 25 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(2-fluoropirimidin-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(2-fluoropiridin-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(3-ciclobutil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-9-(6-fluoropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-ciclopropil-12-fluoro-2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 (R)-9-ciclopropil-12-fluoro-2-(4-(1-metoxietil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 30 9-ciclopropil-11-fluoro-2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-ciclopropil-2-(4-(difluorometil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 9-ciclopropil-2-(4-(fluorometil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 (R)-9-ciclopropil-10-fluoro-2-(4-(1-metoxietil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 10-fluoro-9-(6-fluoropiridin-3-il)-2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 35 9-ciclopropil-10-fluoro-2-(3-(metoximetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
 2-(3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-10-fluoro-9-(2-fluoropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;

- 10-fluoro-9-(2-fluoropiridin-3-il)-2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 10-fluoro-9-(2-fluoropiridin-3-il)-2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 9-(6-fluoropiridin-3-il)-2-(4-(1-metoxiciclopropil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 5 2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-9-(pirazin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 9-(6-fluoropiridin-3-il)-2-(4-(3-hidroxioxetan-3-il)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 2-(3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-9-(2-metiloxazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 2-(4-ciclobutil-1H-imidazol-1-il)-9-(2-metiloxazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 10 2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-9-(2-metiloxazol-4-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 9-ciclopropil-2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a][2,6]naftiridin-5(4H)-ona;
- 9-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a][2,6]naftiridin-5(4H)-ona;
- (R)-9-ciclopropil-2-(4-(1-metoxietil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a][2,6]naftiridin-5(4H)-ona;
- 9-ciclopropil-2-(4-(difluorometil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a][2,6]naftiridin-5(4H)-ona;
- 15 9-ciclopropil-2-(4-(oxazol-5-il)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 9-ciclopropil-2-(4-(isoxazol-5-il)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 9-ciclopropil-2-(3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 9-ciclopropil-2-(4-metoxi-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 9-ciclopropil-2-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 20 9-ciclopropil-2-(4-(piridin-4-il)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 9-ciclopropil-2-(4-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona ;
- 9-ciclopropil-2-(4-(1-hidroxiciclopropil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 9-ciclopropil-2-(4-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 9-ciclopropil-2-(4-(1-hidroxietil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 25 9-ciclopropil-2-(4-(ciclopropil(hidroxi)metil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 9-ciclopropil-2-(4-(trifluorometoxi)metil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- metil 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-5-oxo-4,5,7,8-tetrahidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolina-9-carboxilato;
- 2-(3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-9-(5-fluoropiridin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 2-(3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-9-(6-fluoropiridin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 30 2-(3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-9-(4-fluoropiridin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 2-(3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-9-(5-fluoropirazin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 9-(5-fluoropirazin-2-il)-2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(5-fluoropirazin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 35 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(6-fluoropirazin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- 9-isopropoxi-2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona;
- o sales de estos compuestos.

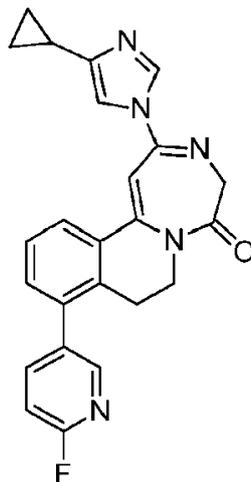
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 9-ciclopropil-10-flúor-2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona que tiene la siguiente fórmula



;

o sal del mismo

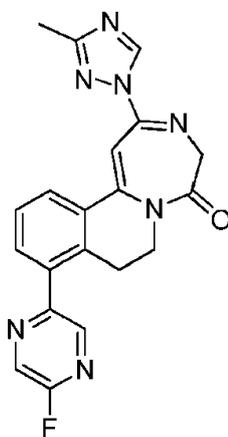
5 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-9-(6-fluoropiridin-3-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona que tiene la siguiente fórmula



;

o sal del mismo

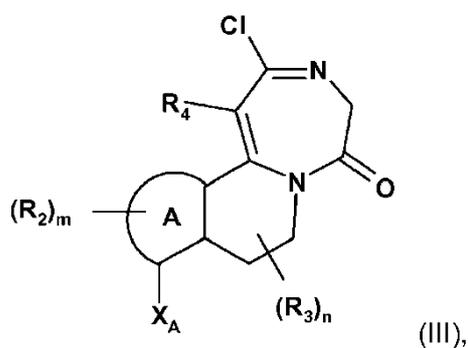
10 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 9-(5-fluoropirazin-2-il)-2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-ona que tiene la siguiente fórmula



;

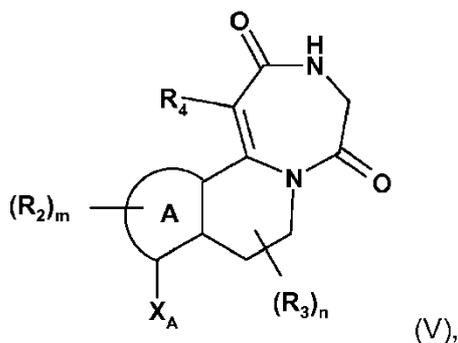
o sal del mismo

11. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal del mismo, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.
- 5 12. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal del mismo, y uno o más agentes terapéuticamente activos.
13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento.
- 10 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal del mismo, para uso en la prevención, tratamiento o retraso de la progresión de trastornos seleccionados de PD-L1D, síndrome de X frágil, trastorno obsesivo compulsivo y trastornos relacionados con sustancias.
15. Un compuesto de la fórmula III



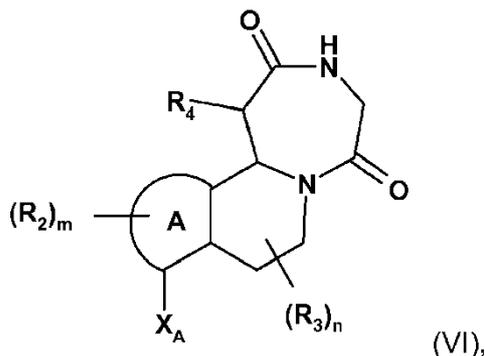
- 15 o una sal del mismo, en donde A, R₂, m, R₃, n y R₄ son como se define de acuerdo con la reivindicación 1, y X_A es halógeno; o

un compuesto de fórmula V



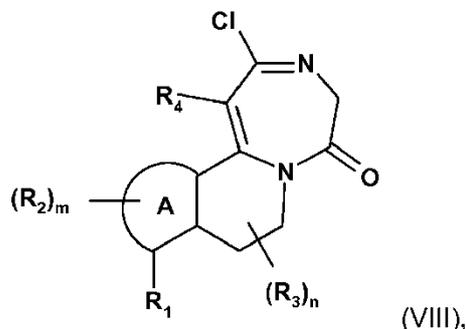
- o una sal del mismo, en donde A, R₂, m, R₃, n y R₄ son como se define de acuerdo con la reivindicación 1, y X_A es halógeno; o

- 20 un compuesto de fórmula VI



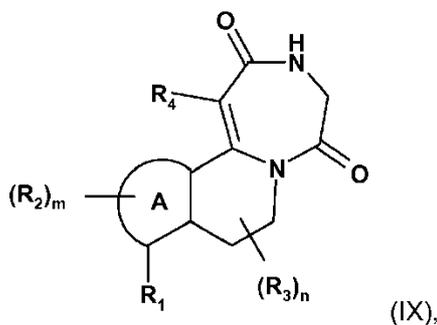
o una sal del mismo, en donde A, R₂, m, R₃, n y R₄ son como se define de acuerdo con la reivindicación 1, y X_A es halógeno; o

un compuesto de fórmula VIII



- 5 o una sal del mismo, en donde A, R₂, m, R₃, n y R₄ son como se han definido de acuerdo con la reivindicación 1, y R₁ es alquilo C₁₋₆; halogenoalquilo C₁₋₆; cianoalquilo C₁₋₆; carboxialquilo C₁₋₆; hidroxialquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₄- alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₄- alcoxi C₁₋₄- alquilo C₁₋₆; alquil C₁₋₄ carbonil- alquilo C₁₋₆; alcoxicarbonil C₁₋₄- alquilo C₁₋₆; alquil C₁₋₄- carboniloxi-alquilo C₁₋₆; aminoalquilo C₁₋₆; alquilamino C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; di(alquil C₁₋₄) amino-alquilo C₁₋₆; aminocarbonil- alquilo C₁₋₆; alquilaminocarbonilo C₁₋₄ -alquilo C₁₋₆; di(alquil C₁₋₄) aminocarbonil- alquilo C₁₋₆; alquil C₁₋₄ carbonilamino- alquilo C₁₋₆; C₁₋₄ alquilaminosulfonil- alquilo C₁₋₆; di(alquil C₁₋₄) aminosulfonil-alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; halogenoalqueno C₂₋₆; alqueno C₂₋₆; halogenoalqueno C₂₋₆; o un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado no aromático y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillos está unido a través de un átomo de carbono, y en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₆; cada R₆ es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o halogenoalcoxi C₁₋₄; o dos R₆ en el mismo átomo del anillo son ambos oxo; o
- 10
- 15

un compuesto de fórmula IX



- 20 o una sal del mismo, en donde A, R₂, m, R₃, n y R₄ son como se han definido de acuerdo con la reivindicación 1, y R₁ es alquilo C₁₋₆; halogenoalquilo C₁₋₆; cianoalquilo C₁₋₆; carboxialquilo C₁₋₆; hidroxialquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₄- alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₄- alcoxi C₁₋₄- alquilo C₁₋₆; alquil C₁₋₄ carbonil- alquilo C₁₋₆; alcoxicarbonil C₁₋₄- alquilo C₁₋₆; alquil C₁₋₄- carboniloxi-alquilo C₁₋₆; aminoalquilo C₁₋₆; alquilamino C₁₋₄-alquilo C₁₋₆; di(alquil C₁₋₄) amino- alquilo C₁₋₆; aminocarbonil- alquilo C₁₋₆; alquilaminocarbonilo C₁₋₄ -alquilo C₁₋₆; di(alquil C₁₋₄) aminocarbonil- alquilo C₁₋₆; alquil C₁₋₄ carbonilamino-alquilo C₁₋₆; alquilaminosulfonil C₁₋₄- alquilo C₁₋₆; di(alquil C₁₋₄) aminosulfonil- alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; halogenoalqueno C₂₋₆; alqueno C₂₋₆; halogenoalqueno C₂₋₆; o un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado no aromático y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillos está unido a través de un átomo de carbono, y en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₆; cada R₆ es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o halogenoalcoxi C₁₋₄; o dos R₆ en el mismo átomo del anillo son ambos oxo.
- 25
- 30