

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 804 519**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/551 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.04.2016 PCT/IB2016/052110**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.10.2016 WO16166684**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.04.2016 E 16718017 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2020 EP 3286193**

54 Título: **Derivados de indol**

30 Prioridad:

15.04.2015 HU P1500169

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

08.02.2021

73 Titular/es:

RICHTER GEDEON NYRT. (100.0%)

Gyömr i út 19-21

1103 Budapest, HU

72 Inventor/es:

BEKE, GYULA;

ÉLES, JÁNOS;

BOROS, ANDRÁS;

FARKAS, SÁNDOR y

KESERÜ , GYÖRGY MIKLÓS

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 804 519 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 indol

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de diazepino-indol sustituidos, de la fórmula general (I), y a sus sales farmacéuticamente aceptables, así como a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, a nuevos intermedios de los mismos, así como al uso de tales compuestos. en el tratamiento o prevención de trastornos asociados con la actividad del receptor 1 de la hormona concentradora de melanina.

Antecedentes de la invención

10 La hormona concentradora de melanina (MCH), un neuropéptido cíclico, consiste en 19 aminoácidos, que fueron descritos originalmente en la hipófisis del salmón y aislados de su extracto (Kawauchi *et al.*, Nature 305: 321-323 (1983)). Más tarde la MCH fue identificada en los mamíferos también como un péptido cíclico nonadecano.

15 El primer receptor de MCH (que se denominó más tarde MCHR1), un receptor acoplado a proteína G (GPCR), fue identificado con un método "farmacológico inverso", es decir, se demostró que en los mamíferos la MCH es el ligando natural del GPCR huérfano (SLC1). Posteriormente, se identificó también un segundo receptor de MCH (MCHR2). En los seres humanos se pueden encontrar ambos subtipos de receptores, mientras que en los roedores solamente el MCHR1.

20 El receptor 1 de la hormona concentradora de melanina (MCHR1) desempeña un papel importante en la regulación de la homeostasis energética, de la ingesta de alimentos, de la recompensa así como del comportamiento nutricional. El papel de la MCH en la homeostasis energética y en la ingesta de alimentos de los mamíferos se ha estudiado desde hace mucho tiempo (Qu *et al.*, Nature 380: 243-247 (1996); Rossi *et al.*, Endocrinology 138: 351-355 (1997); Shimada *et al.*, Nature 396: 670-674 (1998)).

25 Las neuronas, que producen la hormona concentradora de melanina (MCH), se pueden encontrar en la región tuberal del hipotálamo, que es el centro integrador de la regulación neurohumoral de la homeostasis energética y de las reacciones de estrés. El MCHR1 se puede encontrar en muchas regiones del cerebro y está distribuido principalmente en las zonas implicadas en la regulación de la nutrición, del equilibrio energético, de la emoción y del estrés. (Hervieu *et al.*, Eur J Neurosci 12: 1194-16 (2000), Saito *et al.*, J Comp Neurol 435: 36-40 (2001), Borowsky *et al.*, Nat Med 8: 825-30 (2002)). La MCH se expresa principalmente en la zona hipotalámica lateral, así como en la zona subtalámica incerta.

30 En los roedores, la MCH estimula simultáneamente la ingesta de alimentos y el equilibrio energético. (Pissios and Maratos-Flier, Trends Endocrinol Metabol 14: 243-48 (2003); Pissios *et al.*, Peptides 30: 2040-44 (2009)). La expresión de la MCH aumenta en los animales en ayunas y en los ratones ob/ob deficientes en leptina. Tras la administración icv (intracerebroventricular) aguda de MCH, la ingesta de alimentos aumentó sustancialmente y la actividad catabólica disminuyó. (Qu *et al.*, Nature 380: 243-47 (1996)). La administración icv crónica de MCH da como resultado un aumento de la ingestión de calorías y un aumento significativo del peso corporal. Además, los animales tratados mostraron - de manera similar a los síntomas metabólicos humanos - un aumento en el nivel de glucosa, de insulina y de leptina (Gomori *et al.*, Am J Physiol Endocrinol Metab 284: E583-88 (2003)).

40 En línea con esto la eliminación del gen MCH (KO) hace a los ratones resistentes a la obesidad inducida por la dieta (DIO = obesidad inducida por la dieta). Los ratones transgénicos que sobreexpresan el gen MCH consumieron un 10 % más de calorías y ganaron un 12 % más de peso que los controles sometidos a una dieta alta en grasas. También aparecieron niveles elevados de glucosa en sangre y de resistencia a la insulina, coherentes con un estado prediabético (Ludwig *et al.*, J. Clin. Invest. 107, 379-386 (2001)). Los ratones MCHR1 KO presentaron un ligero aumento de la ingesta de alimentos, pero son resistentes a la obesidad inducida por la dieta y su metabolismo está aumentado (Shimada *et al.*: Nature 396: 670-674 (1998)).

45 Los roedores tratados con antagonista de MCHR1 mostraron una disminución en la ingesta de alimentos y una mejor condición metabólica, especialmente cuando fueron sometidos a una dieta alta en grasas (Pissios *et al.*, Peptides 30: 2040-44 (2009); Ito *et al.*, Eur J Pharmacol 624: 77-83 (2009)).

Los antagonistas de MCHR1 pueden desempeñar un papel no sólo en la regulación del peso corporal, sino también en el tratamiento de la ansiedad y la depresión (Smith *et al.*, Neuropsychopharmacol 31: 1135-45 (2006); David *et al.*, J Pharmacol Exp Ther 321: 237-48 (2007); Gehlert *et al.*, J Pharmacol Exp Ther 329: 429-38 (2009)).

50 El MCHR1 también está implicado en la patogénesis de la colitis experimental, que se considera que es el modelo relevante de la enfermedad inflamatoria intestinal humana (p. ej., enfermedad de Crohn). La aplicación sistémica de anticuerpos frente a MCHR1 o de antagonistas de MCHR1 a los roedores disminuyó la gravedad de la inflamación aguda del colon inducida experimentalmente y aumentó la tasa de recuperación (Kokkotou *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA 105: 10613-18 (2008), Fitzpatrick *et al.*, AGA Abstracts, Gastroenterology 136 (5 supl 1) A-403 (2009); Ziogas *et al.*, Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 304: G876-84 (2013)).

El MCHR1 también desempeña un papel en el desarrollo de la inflamación intestinal aguda que fue probado en ratones tratados con la toxina A de *C. difficile* (Kokkotou *et al.*, Gut 58: 34-40 (2009)).

La antagonización de MCHR1 con sustancias de bajo peso molecular se considera que es una estrategia prometedora para el tratamiento de la obesidad, la depresión, la ansiedad y las enfermedades inflamatorias intestinales. Las siguientes solicitudes de patentes se refieren a antagonistas del receptor de MCH: Tempest *et al.* WO2005/019240; Washburn *et al.* WO2008/134480; Suh *et al.* WO2008/140239; Stein *et al.* WO2009/009501; Johansson *et al.* WO2010/125390; Christensen *et al.* WO2010/141539; Lin *et al.* WO2011/127643; Oost *et al.* WO2013/131935; Qin *et al.* WO2013/149362; Ahmad *et al.* WO2014/039411.

Desde el descubrimiento de los receptores de MCH, se han descrito un gran número de compuestos con actividad antagonista. A pesar de varias investigaciones clínicas, ninguno de los compuestos alcanzó la aplicación terapéutica, incluso los estudios clínicos de fase 1 sólo se llevaron a cabo con 6 compuestos. Las primeras investigaciones fueron realizadas en 2004 por el Grupo Glaxo y Amgen con los compuestos denominados GW856464 y AMG-076/071, respectivamente, con la indicación de la obesidad. Según la investigación de la "prueba de confianza" de la Fase 1b de Bristol-Meyers Squibb (2011), el compuesto BMS-830216 demostró que era inactivo. La última investigación de Fase 1 fue puesta en marcha por Astra-Zeneca en marzo de 2014 y fue terminada en octubre. En la mayoría de los casos, el pobre perfil farmacocinético y la inducción de CYP fueron responsables del fracaso de estos compuestos.

El documento US 2014/206696 describe piridoindoles (1-azina)-sustituidos útiles como antagonistas selectivos del receptor de la hormona concentradora de melanina humana (MCH 1), composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y los métodos respectivos para el tratamiento de la obesidad, ansiedad, depresión y trastornos psiquiátricos.

Ennis *et al.*, Bioorganic & Medicinal Chemical Letters, 13(14), 2369-2372 (2003) describen el diseño y la síntesis de 2,3,4,5-tetrahidro-1H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol, de análogos sustituidos del mismo y de derivados de biaril-indolina derivados de los mismos. Los compuestos son útiles como ligandos del receptor de serotonina.

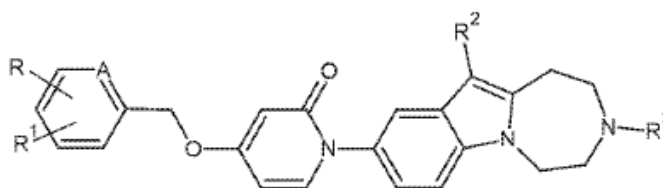
Existe la necesidad de desarrollar tales antagonistas de la hormona concentradora de melanina, que podrían ser adecuados para el tratamiento y/o prevención de la obesidad, afecciones y complicaciones comórbidas relacionadas con la obesidad, diabetes, trastornos metabólicos, enfermedades psiquiátricas acompañadas de aumento de peso, enfermedades inflamatorias intestinales, disfunciones afectivas, trastornos de ansiedad, trastornos del ciclo sueño-vigilia, abuso de sustancias y trastornos adictivos.

Sumario de la invención

El objetivo era sintetizar nuevos antagonistas de MCHR1 selectivos y similares a fármacos.

Sorprendentemente, se encontró que los nuevos derivados de diazepino-indol sintetizados, que no eran conocidos en las publicaciones médicas, mostraban un perfil de actividad antagonista de MCHR1.

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I), así como a sales, estereoisómeros, isómeros geométricos, diastereoisómeros, hidratos, solvatos y modificaciones polimórficas de los mismos.



Fórmula general (I)

en donde

el significado de A es CH o átomo de nitrógeno;

el significado de R es átomo de hidrógeno o de halógeno o grupo alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada;

el significado de R¹ es átomo de hidrógeno o de halógeno, o

grupo alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, o

grupo alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, o

grupo haloalquilo C₁-C₆ mono o polihalogenado de cadena lineal o ramificada;

el significado de R² es átomo de hidrógeno o de halógeno, o

grupo alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, o
 grupo alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, o
 grupo haloalquilo C₁-C₄ mono o polihalogenado de cadena lineal o ramificada;
 el significado de R³ es hidrógeno, o

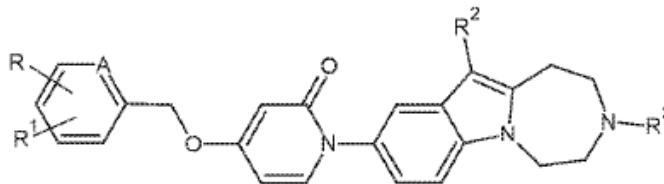
- 5 grupo alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, opcionalmente sustituido con grupo cicloalquilo C₃-C₆, o
 grupo haloalquilo C₁-C₆ mono o polihalogenado de cadena lineal o ramificada, o
 grupo cicloalquilo C₃-C₆, o
 grupo alcanoílo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada.

La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la fórmula general (I).

- 10 Según una realización adicional, los compuestos de la fórmula general (I) de la presente invención o las composiciones farmacéuticas que los contienen se pueden usar para el tratamiento y/o prevención de la obesidad, afecciones y complicaciones comórbidas relacionadas con la obesidad, diabetes, trastornos metabólicos, enfermedades psiquiátricas acompañadas de aumento de peso, enfermedades inflamatorias intestinales, disfunciones afectivas, trastornos de ansiedad, trastornos del ciclo sueño-vigilia, abuso de sustancias y trastornos adictivos.
- 15 La presente invención se refiere además al uso de compuestos de la fórmula general (I) para la fabricación de composiciones farmacéuticas, que se pueden usar para el tratamiento y/o prevención de la obesidad, afecciones y complicaciones comórbidas relacionadas con la obesidad, diabetes, trastornos metabólicos, enfermedades psiquiátricas acompañadas de aumento de peso, enfermedades inflamatorias intestinales, disfunciones afectivas, trastornos de ansiedad, trastornos del ciclo sueño-vigilia, abuso de sustancias y trastornos adictivos.

20 Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I), así como a sales, estereoisómeros, isómeros geométricos, diastereoisómeros, hidratos, solvatos y modificaciones polimórficas de los mismos.



Fórmula general (I)

- 25 en donde
 el significado de A es CH o átomo de nitrógeno;
 el significado de R es átomo de hidrógeno o de halógeno o grupo alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada;
 el significado de R¹ es átomo de hidrógeno o de halógeno, o
 grupo alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, o
 30 grupo alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, o
 grupo haloalquilo C₁-C₆ mono o polihalogenado de cadena lineal o ramificada;
 el significado de R² es átomo de hidrógeno o de halógeno, o
 grupo alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, o
 grupo alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, o
 35 grupo haloalquilo C₁-C₄ mono o polihalogenado de cadena lineal o ramificada;
 el significado de R³ es hidrógeno, o
 grupo alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, opcionalmente sustituido con grupo cicloalquilo C₃-C₆, o

grupo haloalquilo C₁-C₆ mono o polihalogenado de cadena lineal o ramificada; o

grupo cicloalquilo C₃-C₆, o

grupo alcanoílo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada.

5 Cabe señalar que el término "grupo alquilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada.

El término "alcoxi" como se usa en la presente memoria, se refiere a grupos -O-alquilo, en donde el significado de grupos alquilo es como se ha definido anteriormente.

El término "átomo de halógeno" como se usa en la presente memoria, se refiere, por ejemplo, a flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor, cloro o bromo, más preferiblemente flúor o cloro.

10 El término "cicloalquilo" o "cicloalquilo C₃-C₆" como se usa en la presente memoria, se refiere a grupos carbocíclicos monovalentes de 3 a 6 carbonos, preferiblemente de 3 a 5 carbonos, por ejemplo, grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, siendo los grupos ciclobutilo y ciclopentilo particularmente preferidos.

15 El término "haloalquilo" o "grupo haloalquilo C₁-C₆" como se usa en la presente memoria, se refiere a grupos alquilo tales que están sustituidos con uno o más átomos de halógeno, preferiblemente con átomo o átomos de flúor. Los grupos de halógeno-(alquilo de cadena corta) son por ejemplo los grupos -CF₃; -CHF₂, -CH₂Cl, -CH₂CH₂F, -CH₂CF₃, -CH(CF₃)₂, -CF₂-CF₃ así como los grupos específicamente descritos en los ejemplos.

El término "alcanoílo" como se usa en la presente memoria, se refiere a grupos alquilo-C(O)-, en donde el significado del término "alquilo" es como se ha definido anteriormente y el grupo "alquilo" está unido con enlace sencillo al átomo de carbono del grupo carbonilo -C(O)-.

20 Un grupo preferido de compuestos comprende aquellos compuestos de la fórmula general (I) en donde el significado de R¹ es

- átomo de hidrógeno o grupo acetilo,
- grupo alquilo C₁-C₄ de cadena lineal o ramificada, opcionalmente sustituido con grupo cicloalquilo C₃-C₆,
- grupo cicloalquilo C₃-C₆, o

25 - grupo haloalquilo C₁-C₄ de cadena lineal o ramificada.

Otro grupo preferido de compuestos comprende aquellos compuestos de la fórmula general (I) en donde el significado de R³ es

- átomo de hidrógeno,
- grupo alquilo C₁-C₄ de cadena lineal o ramificada, opcionalmente sustituido con grupo cicloalquilo C₃-C₄ o átomo de flúor, o
- grupo cicloalquilo C₃-C₄.

30 Un grupo más preferido de compuestos comprende aquellos compuestos de la fórmula general (I) en donde el significado de R³ es grupo metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo o fluoroetilo, lo más preferiblemente grupos isopropilo o ciclopropilmetilo.

35 Un grupo preferido de compuestos comprende aquellos compuestos de la fórmula general (I) en donde el significado de R² es átomo de hidrógeno o de halógeno o grupo trifluorometilo o alquilo C₁-C₃, más preferiblemente átomo de hidrógeno, de flúor o de cloro o grupo metilo, lo más preferiblemente átomo de hidrógeno.

Otro grupo preferido de compuestos comprende aquellos compuestos de la fórmula general (I) en donde el significado de R¹ es

- 40 - átomo de hidrógeno o de halógeno,
- grupo alquilo C₁-C₄ de cadena lineal o ramificada, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, o
- grupo alcoxi C₁-C₃.

45 Otro grupo preferido de compuestos comprende aquellos compuestos de la fórmula general (I) en donde el significado de R¹ es átomo de hidrógeno, de flúor o de cloro o grupo metoxi o trifluorometilo, más preferiblemente átomo de hidrógeno, de flúor o de cloro.

Otro grupo preferido de compuestos comprende aquellos compuestos de la fórmula general (I) en donde el significado de R es preferiblemente átomo de hidrógeno.

Un grupo preferido de compuestos comprende aquellos compuestos de la fórmula general (I) en donde el significado de R es átomo de hidrógeno y R¹ es átomo de cloro.

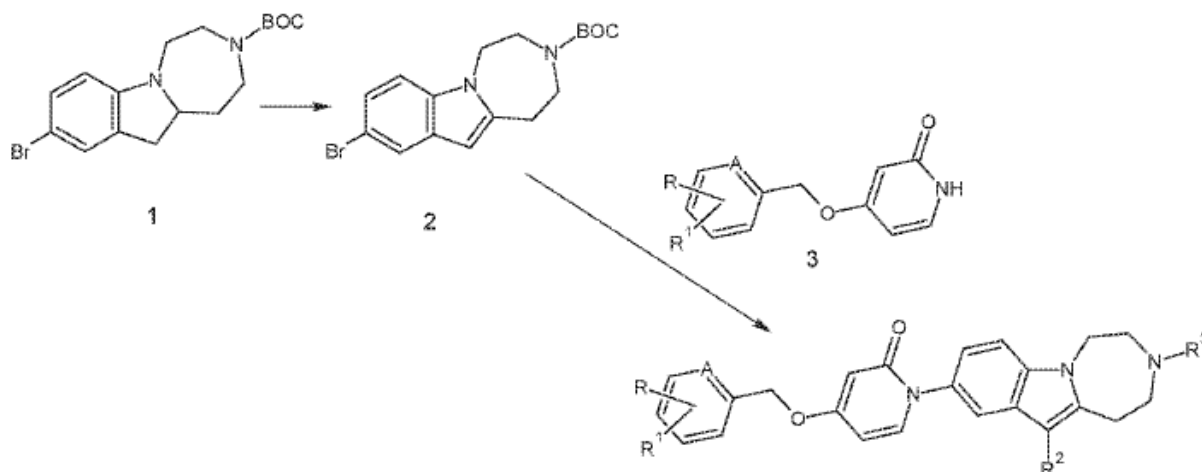
- 5 Otro grupo preferido de compuestos comprende aquellos compuestos de la fórmula general (I) en donde las realizaciones preferidas mencionadas antes de los sustituyentes R³, R², R¹, R se combinan opcionalmente. En realizaciones preferidas de la invención, el significado del sustituyente A puede ser o grupo CH o átomo de nitrógeno. La combinación opcional de las realizaciones mencionadas antes, más preferidas o las más preferidas de los sustituyentes R³, R², R¹, R comprende también grupos más preferidos y los más preferidos de compuestos de la fórmula general (I).

Un grupo preferido de compuestos comprende, por ejemplo, los siguientes compuestos de la fórmula general (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables:

- 4-[(5-cloro-piridin-2-il)metoxi]-1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona
- 4-[(5-cloro-piridin-2-il)metoxi]-1-{3-metil-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona
- 15 4-[(5-cloro-piridin-2-il)metoxi]-1-{3-etil-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona
- 4-[(5-fluoro-piridin-2-il)metoxi]-1-{3-(propan-2-il)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona
- 4-(benciloxi)-1-{3-(propan-2-il)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona
- 4-[(5-cloro-piridin-2-il)metoxi]-1-{3-(propan-2-il)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona
- 4-[(4-fluoro-fenil)metoxi]-1-{3-(propan-2-il)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona
- 20 4-[(4-cloro-fenil)metoxi]-1-{3-(propan-2-il)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona
- 4-[(2-fluoro-fenil)metoxi]-1-{3-(propan-2-il)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona
- 1-[11-cloro-3-(propan-2-il)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-4-[(5-cloro-piridin-2-il)metoxi]-1,2-dihidropiridin-2-ona
- 4-(benciloxi)-1-[11-cloro-3-(propan-2-il)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona
- 25 4-[(5-cloro-piridin-2-il)metoxi]-1-{3-(ciclopropilmetil)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona
- 4-[(5-cloro-piridin-2-il)metoxi]-1-{3-ciclopropil-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona
- 4-[(5-cloro-piridin-2-il)metoxi]-1-{3-ciclobutil-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona
- 30 4-[(5-cloro-piridin-2-il)metoxi]-1-[11-metil-3-(propan-2-il)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona

- El término "sal farmacéuticamente aceptable" como se usa en la presente memoria, se refiere a sales de adición de ácido o de base de los compuestos de la fórmula general (I) que mantienen la actividad biológica y las características del compuesto original, y que pueden ser formadas con ácidos orgánicos o inorgánicos adecuados no tóxicos o con bases orgánicas o inorgánicas adecuadas no tóxicas. Las sales de adición de ácido se pueden formar a partir de ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico, ácido nítrico y ácido perclórico, así como a partir de ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido benzoico, ácido glicólico, ácido fenilacético, ácido salicílico, ácido malónico, ácido maleico, ácido oleínico, ácido pamoico, ácido palmítico, ácido benenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido glutámico, ácido fumárico y similares. Las sales de adición de base se pueden formar, por ejemplo, a partir de hidróxidos de amonio, de potasio, de sodio y de amonio cuaternario, tal como por ejemplo hidróxido de tetrametilamonio.

Los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención se pueden sintetizar según la secuencia de reacción representada en el esquema I.



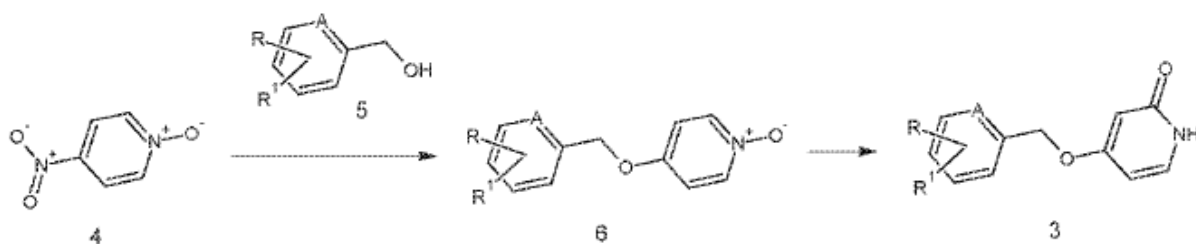
Esquema 1.

A menos que se indique otra cosa, el significado de los sustituyentes es como se describe para la fórmula general (I).

El intermedio de la fórmula (2) se obtuvo a partir del compuesto de la fórmula (1) [Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 13 (2003) 2369-2372; compound of formula (13)] haciéndolo reaccionar con un agente oxidante, preferiblemente con 5,6-diciano-2,3-dicloro-1,4-benzoquinona en un disolvente inerte, preferiblemente en tetrahidrofurano, a temperatura ambiente o bajo condiciones de enfriamiento de la reacción, preferiblemente a 0 °C.

Los compuestos de la fórmula general (I), en donde $R^2 = H$, $R^3 = \text{terc-butoxicarbonilo}$, se sintetizaron haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (2) con un compuesto de la fórmula general (3) en presencia de un catalizador, preferiblemente yoduro de cobre(I), una base, preferiblemente carbonato de potasio o carbonato de cesio, un ligando, preferiblemente *trans*-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina, en condiciones de reacción con calentamiento, preferiblemente a 110 °C, en un disolvente inerte, preferiblemente en tolueno. Cuando $R^2 = H$, y $R^3 = \text{terc-butoxicarbonilo}$, aquellos compuestos de la fórmula general (I) en donde $R^3 = H$ se obtuvieron después de la eliminación del grupo protector. Cuando $R^2 = H$ y $R^3 = H$ aquellos compuestos de la fórmula general (I) en donde $R^3 = \text{alquilo o haloalquilo}$ se obtuvieron por alquilación reductiva, alquilación o haloalquilación. Cuando $R^2 = H$, y $R^3 = H$ aquellos compuestos de la fórmula general (I) en donde $R^3 = \text{acilo}$ se obtuvieron por acilación. Cuando $R^2 = H$, y $R^3 = \text{alquilo o haloalquilo}$, aquellos compuestos de la fórmula general (I) en donde $R^2 = \text{halógeno}$ se obtuvieron por halogenación. Cuando $R^2 = \text{yodo}$ y $R^3 = \text{alquilo}$, aquellos compuestos de la fórmula general (I) en donde $R^2 = \text{alquilo}$ se obtuvieron mediante una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio.

Los compuestos de la fórmula general (3), necesarios para la síntesis de los compuestos de la fórmula general (I) de la presente invención, se sintetizaron según la secuencia de reacción representada en el esquema 2.



Esquema 2

El compuesto de la fórmula (4) se hizo reaccionar con los compuestos de la fórmula (5) en condiciones de transferencia de fase, en presencia de un catalizador de transferencia de fase, preferiblemente cloruro de benciltriethylamonio y una base, preferiblemente hidróxido de sodio, en una mezcla de agua y un disolvente inerte, preferiblemente diclorometano, a una temperatura desde aproximadamente temperatura ambiente hasta temperatura de reflujo, preferiblemente a temperatura ambiente, para obtener compuestos intermedios de la fórmula general (6). Los compuestos intermedios de la fórmula general (3) se sintetizaron haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula general (6) con anhídrido acético a temperatura de reflujo, después con metanol y acetato de etilo a una temperatura desde aproximadamente temperatura ambiente hasta temperatura de reflujo, preferiblemente a temperatura de reflujo.

Los reactivos necesarios para las reacciones anteriores y los detalles de las etapas de síntesis se describen en los ejemplos.

Una realización de la presente invención es el nuevo intermedio de la fórmula (2), el 9-bromo-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-3-carboxilato de *tert*-butilo, sintetizado en el procedimiento para la síntesis de compuestos de la fórmula general (I).

5 La presente invención se refiere también a las composiciones farmacéuticas que tienen actividad antagonista del receptor 1 de la hormona concentradora de melanina, que contienen un compuesto de la fórmula general (I) o sales del mismo como ingrediente activo en una cantidad terapéuticamente eficaz junto con uno o más excipientes y/o disolvente farmacéuticamente aplicables.

10 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en formas farmacéuticas unitarias que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo. Esta forma farmacéutica puede contener la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula general (I) o una sal del mismo o un porcentaje dado de la cantidad terapéuticamente eficaz de tal manera que estas formas farmacéuticas unitarias para administración repetida se puedan administrar durante un período de tiempo dado para alcanzar la dosis terapéuticamente eficaz deseada. Las formas farmacéuticas unitarias preferidas son aquellas que contienen la dosis o subdosis diaria o - como se ha mencionado anteriormente - un porcentaje dado del ingrediente activo. Además, estas composiciones farmacéuticas se pueden fabricar en cualquier farmacia por métodos conocidos.

15 El término "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en la presente memoria, se refiere a la cantidad del ingrediente activo - en comparación con el sujeto, que no recibió dicha cantidad - que da como resultado una mejora en el tratamiento, curación, prevención o alivio de una enfermedad o afección patológica, o efecto secundario, o contiene el grado de progresión de una enfermedad o condición patológica. El término incluye las cantidades eficaces requeridas para mejorar también las funciones fisiológicas normales. En las aplicaciones terapéuticas, los compuestos de la fórmula general (I) o sus sales se pueden administrar en una cantidad terapéuticamente eficaz como fármacos no formulados o el ingrediente activo se puede formular como medicamento.

20 La cantidad terapéuticamente eficaz exacta de los compuestos de la presente invención o sus sales depende de varios factores, que incluyen - pero no exclusivamente - la edad y el peso corporal del sujeto a tratar (paciente), el tipo y la gravedad de la enfermedad a tratar, el tipo de la composición farmacéutica/medicamento y la forma de administración.

25 Además, la presente invención se refiere al procedimiento para el tratamiento y/o prevención de trastornos o afecciones asociados con la actividad del receptor 1 de la hormona concentradora de melanina, dicho tratamiento comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula general (I) o una de sus sales terapéuticamente aceptables, como tales o en combinación con un vehículo y/o disolvente terapéuticamente aceptable como composición farmacéutica, a un sujeto que lo necesite, preferiblemente a un mamífero, más preferiblemente a un ser humano. Los procedimientos mencionados anteriormente se usan preferiblemente para el tratamiento y/o prevención de enfermedades o afecciones asociadas con la función del receptor 1 de la hormona concentradora de melanina, tales como obesidad, afecciones y complicaciones comórbidas relacionadas con la obesidad, diabetes, trastornos metabólicos, enfermedades psiquiátricas acompañadas de aumento de peso, enfermedades inflamatorias intestinales, disfunciones afectivas, trastornos de ansiedad, trastornos del ciclo sueño-vigilia, abuso de sustancias y trastornos adictivos.

30 El término "tratamiento", como se usa en la presente memoria, se refiere a prevenir y aliviar la afección patológica especificada, eliminar o reducir uno o más síntomas de la afección, ralentizar o eliminar la progresión de la afección y prevenir o retrasar la recurrencia de la afección en un paciente o sujeto previamente afectado o diagnosticado. La profilaxis (o prevención, o el retraso de la enfermedad) se puede lograr administrando el fármaco de la misma manera o de manera similar que en el caso de pacientes que sufren una enfermedad o afección manifiesta.

35 La presente invención se refiere al tratamiento de sujetos, preferiblemente mamíferos, más preferiblemente seres humanos que sufren de obesidad, afecciones y complicaciones comórbidas relacionadas con la obesidad, diabetes, trastornos metabólicos, enfermedades psiquiátricas acompañadas de aumento de peso, enfermedades inflamatorias intestinales, disfunciones afectivas, trastornos de ansiedad, trastornos del ciclo sueño-vigilia, abuso de sustancias y trastornos adictivos o una combinación de estas enfermedades. Tal tratamiento comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula general (I) o una sal del mismo a un sujeto que lo necesite, preferiblemente a un mamífero, más preferiblemente a un ser humano. Tal tratamiento puede comprender también la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula general (I), o una sal del mismo, a un sujeto que lo necesite, preferiblemente a un mamífero, más preferiblemente a un ser humano.

40 El término "cantidad eficaz", como se usa en la presente memoria, se refiere a una cantidad de un fármaco o ingrediente activo que es suficiente, en el sujeto al que se administra, para provocar la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal (incluido el ser humano) que está siendo buscada, por ejemplo, por un investigador o un clínico.

45 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por cualquier vía apropiada, por ejemplo, por vía oral, rectal, transdérmica, subcutánea, local, intravenosa, intramuscular o intranasal.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden formular de muchas maneras, por ejemplo, como comprimidos, cápsulas, polvo, suspensión, emulsión, solución, jarabe, aerosol (con un vehículo sólido o líquido) cápsulas de gelatina blanda o dura, supositorios, inyección en forma estéril

- 5 Los excipientes farmacéuticamente adecuados pueden ser, por ejemplo, los siguientes: almidón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, gelatina, malta, harina de arroz, carbonato cálcico, gel de sílice, estearato de magnesio, estearato de sodio, monoestearato de glicerina, cloruro de sodio, leche desnatada en polvo, glicerina, propilenglicol, agua, etanol y similares. Se pueden añadir a la composición farmacéutica los ingredientes farmacéuticos habituales, por ejemplo agentes de conservación, agentes estabilizantes, agentes humectantes o emulsionantes, sales para ajustar la presión osmótica, tampones y similares.
- 10 Los agentes auxiliares y vehículos adecuados, así como los métodos de producción de las composiciones farmacéuticas, son conocidos por los expertos en la técnica o se pueden encontrar en las publicaciones científicas.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos están destinados a ilustración solamente y no pretenden limitar de ninguna manera el alcance de la invención.

- 15 A partir de la descripción anterior y de los ejemplos, los expertos en la técnica reconocerán los principios básicos de la presente invención y podrán llevar a cabo ciertas alteraciones y modificaciones sin variar las características y contenidos esenciales de la invención para adaptar la invención a diferentes aplicaciones y condiciones. En consecuencia, la presente invención no se limita a los siguientes ejemplos, sino que el alcance de la invención está definido por las reivindicaciones que siguen.
- 20 En general, los compuestos de la fórmula general (I) se pueden sintetizar según los conocimientos de los expertos en la técnica y/o según los métodos descritos en los ejemplos y/o por procedimientos similares a cualquiera de ellos. Los disolventes, las temperaturas, presiones y otras condiciones de reacción pueden ser determinadas fácilmente por los expertos en la técnica. Los materiales de partida están disponibles comercialmente y/o pueden ser preparados según los procedimientos de las publicaciones científicas. Durante la síntesis de los compuestos, también se pueden utilizar
- 25 métodos combinados, por ejemplo, en el caso en que los grupos funcionales de los intermedios obtenidos sean adecuados para la aplicación de estos métodos.

En todos los casos se dan los datos de los espectros de masas y de ^1H NMR de los ejemplos.

Ejemplo de referencia 1

9-bromo-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-3-carboxilato de *tert*-butilo

- 30 (a) Síntesis de 1H,2H,3H,4H,5H,11H,11aH-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-3-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución de 3,4 g (18 mmol) de 1H,2H,3H,4H,5H,11H,11aH-[1,4]diazepino[1,7-a]indol [documento WO0172752 Ejemplo 1, etapa 6] en 170 ml de diclorometano, se añadieron 3,8 ml (27,09 mmol) de trietilamina, después se añadió gota a gota a 0 °C una solución de 4,73 g (21,67 mmol) de dicarbonato de di-*tert*-butilo en 25 ml de diclorometano. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3,5 h, se añadieron después 150 ml de solución saturada de NaHCO_3 , se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con 2 x 50 ml de diclorometano. Las fases orgánicas

35 reunidas se lavaron con 50 ml de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida en columna utilizando Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) como adsorbente (Merck) y una mezcla 4:1 de hexano y acetato de etilo como eluyente para obtener 4,88 g (94 %) de 1H,2H,3H,4H,5H,11H,11aH-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-3-carboxilato de *tert*-butilo. MS (EI) 289,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 40 (b) Síntesis de 9-bromo-1H,2H,3H,4H,5H,11H,11aH-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-3-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución de 4,87 g (16,9 mmol) de 1H,2H,3H,4H,5H,11H,11aH-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-3-carboxilato de *tert*-butilo [Ejemplo de referencia 1, etapa (a)] en 160 ml de acetonitrilo, se añadió gota a gota a 0 °C una solución de 3 g (16,9 mmol) de N-bromo-succinimida en 45 ml de acetonitrilo. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2,5 h, se añadió después 1 ml de acetona, se continuó la agitación durante 5 minutos, y después se concentró

45 la mezcla de reacción al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna utilizando Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) como adsorbente (Merck) y una mezcla 95:5 de ciclohexano y acetona como eluyente para obtener 4,96 g (80 %) de 9-bromo-1H,2H,3H,4H,5H,11H,11aH-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-3-carboxilato de *tert*-butilo. MS (EI) 367,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(c) Síntesis de 9-bromo-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-3-carboxilato de *tert*-butilo

- 50 A una solución de 4,95 g (13,5 mmol) de 9-bromo-1H,2H,3H,4H,5H,11H,11aH-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-3-carboxilato de *tert*-butilo [Ejemplo de referencia 1, etapa (b)] en 120 ml de tetrahidrofurano, se añadieron en pequeñas porciones a 0 °C 3,37 g (14,8 mmol) de 5,6-diciano-2,3-dicloro-1,4-benzoquinona, y después se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 45 minutos. Se añadieron a la mezcla de reacción 320 ml de hidróxido de sodio acuoso 2 M, se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con 3 x 120 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con 2 x

60 ml de agua, 1 x 120 ml de salmuera, se secaron después sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se disolvió en 25 ml de etanol a temperatura de reflujo, y después el producto sólido separado a temperatura ambiente se filtró, se lavó con etanol y hexano y se secó para obtener 4,05 g (82 %) del compuesto del título. MS (EI) 387,0 [M+Na]⁺.

5 Ejemplo de referencia 2

4-[(2-fluorobencil)oxi]piridin-2(1H)-ona

(a) Síntesis de 4-[(2-fluorobencil)oxi]piridina 1-óxido

10 A una solución de 7,74 g (61,4 mmol) de alcohol 2-fluoro-bencílico y 8,6 g (61,4 mmol) de 4-nitro-piridin-N-óxido en 140 ml de diclorometano, se añadieron 0,392 g (1,72 mmol) de cloruro de benciltriethylamonio y 81 ml de solución acuosa de NaOH 9 N a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Después de la adición de diclorometano y agua, se separaron las fases, se extrajo la fase acuosa dos veces con diclorometano, se secaron las fases orgánicas reunidas sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se disolvió en 350 ml de acetato de etilo a temperatura de reflujo, después el producto sólido separado a temperatura ambiente se filtró, se lavó con acetato de etilo frío y se secó para obtener 7,85 g (58 %) de 4-[(2-fluorobencil)oxi]piridina 1-óxido. MS (EI) 220,1 [M+H]⁺.

(b) Síntesis de 4-[(2-fluorobencil)oxi]piridin-2(1H)-ona

20 Se calentó a reflujo durante 4 h una mezcla de 7,85 g (35,8 mmol) de 4-[(2-fluorobencil)oxi]piridina 1-óxido [Ejemplo de referencia 2, etapa (a)] y 125 ml (1,33 mol) de anhídrido acético, y después se concentró al vacío. Se añadieron al residuo 142 ml de acetato de etilo y 28 ml de metanol y la mezcla así obtenida se agitó a temperatura de reflujo durante 1 hora, y después se concentró al vacío. Se añadieron al residuo 63 ml de acetato de etilo y la suspensión así obtenida se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El material sólido se filtró, se lavó con acetato de etilo frío y se secó. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida en columna utilizando Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) como adsorbente (Merck) y una mezcla 10:1 de diclorometano y metanol como eluyente para obtener 2,95 g (37 %) del compuesto del título. MS (EI) 220,1 [M+H]⁺.

25 Ejemplo de referencia 3

4-[(4-metoxibencil)oxi]piridin-2(1H)-ona

(a) Síntesis de 4-[(4-metoxibencil)oxi]piridina 1-óxido

30 A una solución de 7,87 g (56,96 mmol) de alcohol 4-metoxibencílico y 7,98 g (56,96 mmol) de 4-nitro-piridin-N-óxido en 130 ml de diclorometano, se añadieron 0,363 g (1,59 mmol) de cloruro de benciltriethylamonio y 75 ml de solución acuosa de NaOH 9 N a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Después de la adición de diclorometano y agua, se separaron las fases, la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se calentó a reflujo con 350 ml de acetato de etilo, después el producto sólido separado a temperatura ambiente se filtró, se lavó con acetato de etilo frío y se secó para obtener 10,06 g (58 %) del compuesto del título. MS (EI) 232,1 [M+H]⁺.

(b) Síntesis de 4-(4-metoxibencil)oxi]piridin-2(1H)-ona

40 Se agitó una mezcla de 10,06 g (43,5 mmol) de 4-[(4-metoxibencil)oxi]piridina 1-óxido [Ejemplo de referencia 3, etapa (a)] y 152 ml (1,61 mol) de anhídrido acético, a temperatura de reflujo durante 4 h, y al día siguiente durante 5 h más, después se concentró al vacío. Se añadieron al residuo 173 ml de acetato de etilo y 35 ml de metanol y la mezcla así obtenida se agitó a temperatura de reflujo durante 1 hora, y después se concentró al vacío. Se añadieron al residuo 77 ml de acetato de etilo y la suspensión así obtenida se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El material sólido se filtró, se lavó con acetato de etilo frío y se secó. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida en columna utilizando Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) como adsorbente (Merck) y una mezcla 10:1 de diclorometano y metanol como eluyente para obtener 2,089 g (20 %) del compuesto del título. MS (EI) 232,1 [M+H]⁺.

45 Ejemplo de referencia 4

9-{4-[(5-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il}-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-3-carboxilato de *terc*-butilo

50 Una mezcla de 0,51 g (1,4 mmol) de 9-bromo-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-3-carboxilato de *terc*-butilo [Ejemplo de referencia 1, etapa (c)], 0,31 g (1,4 mmol) de 4-[(5-fluoropiridin-2-il)metoxi]piridin-2(1H)-ona [EP1916239], 0,27 g (1,4 mmol) de yoduro de cobre(I), 0,64 g (1,96 mmol) de Cs₂CO₃, 0,22 ml (1,4 mmol) de trans-N,N'-dimetilciclohexan-1,2-diamina y 30 ml de tolueno, se agitó a temperatura ambiente durante 1 h mientras se burbujeaba nitrógeno gas a través de la mezcla. Después, se selló el matraz de reacción con un septum, se sumergió en un baño de aceite a 110 °C y se agitó la mezcla durante la noche a esta temperatura. Se concentró al vacío la mezcla de reacción, se añadieron al residuo 14 ml de solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se agitó la suspensión a

temperatura ambiente durante 2 h. El producto sólido se filtró, se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua, y después se secó. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida en columna utilizando Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) como adsorbente (Merck) y en primer lugar diclorometano, y después una mezcla 98:2 de diclorometano y metanol como eluyente, para obtener 0,48 g (68 %) del compuesto del título. MS (EI) 505,2 [M+H]⁺.

5 Ejemplo de referencia 5

9-{4-[(4-metoxifenil)metoxi]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il}-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-3-carboxilato de *terc*-butilo

Se obtuvo el compuesto del título a partir de 9-bromo-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-3-carboxilato de *terc*-butilo [Ejemplo de referencia 1, etapa (c)] y 4-[(4-metoxi-bencil)oxi]piridin-2(1H)-ona [Ejemplo de referencia 3, etapa (b)] según el método descrito en el Ejemplo de referencia 4. MS (EI) 516,3 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 6

9-[4-(benciloxi)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-3-carboxilato de *terc*-butilo

Se obtuvo el compuesto del título a partir de 9-bromo-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-3-carboxilato de *terc*-butilo [Ejemplo de referencia 1, etapa (c)] y 4-(benciloxi)piridin-2(1H)-ona según el método descrito en el Ejemplo de referencia 4. MS (EI) 486,24 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 7

9-{4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il}-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-3-carboxilato de *terc*-butilo

Una mezcla de 0,92 g (2,52 mmol) de 9-bromo-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-3-carboxilato de *terc*-butilo [Ejemplo de referencia 1, etapa (c)], 0,64 g (2,7 mmol) de 4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]piridin-2(1H)-ona [EP1916239], 0,51 g (2,7 mmol) de yoduro de cobre(I), 1,14 g (3,5 mmol) de Cs₂CO₃, 0,43 ml (2,7 mmol) de trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina y 50 ml de tolueno, se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora mientras se burbujeaba nitrógeno gas a través de la mezcla. Después, se selló el matraz de reacción con un septum, se sumergió en un baño de aceite a 110 °C y se agitó la mezcla durante la noche a esta temperatura. Se vertió la mezcla de reacción sobre una mezcla de 165 ml de diclorometano:metanol:ccNH₄OH (9:1:0,1), y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con porciones de salmuera (cada una de 30 ml) hasta que la fase de agua separada permaneció incolora, después se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida en columna utilizando Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) como adsorbente (Merck) y en primer lugar diclorometano, y después una mezcla 98:2 de diclorometano y metanol como eluyente, para obtener 0,86 g (66 %) del compuesto del título. MS (EI) 521,2 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 8

9-{4-[(4-fluoro-fenil)metoxi]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il}-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-3-carboxilato de *terc*-butilo

Se obtuvo el compuesto del título a partir de 9-bromo-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-3-carboxilato de *terc*-butilo [Ejemplo de referencia 1, etapa (c)] y 4-[(4-fluoro-bencil)oxi]piridin-2(1H)-ona [EP1916239] según el método descrito en el Ejemplo de referencia 4. MS (EI) 504,3 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 9

9-{4-[(4-cloro-fenil)metoxi]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il}-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-3-carboxilato de *terc*-butilo

Se obtuvo el compuesto del título a partir de 9-bromo-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-3-carboxilato de *terc*-butilo [Ejemplo de referencia 1, etapa (c)] y 4-[(4-cloro-bencil)oxi]piridin-2(1H)-ona [EP1916239] según el método descrito en el Ejemplo de referencia 4, MS (EI) 520,2 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 10

9-{4-[(2-fluoro-fenil)metoxi]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il}-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-3-carboxilato de *terc*-butilo

Se obtuvo el compuesto del título a partir de 9-bromo-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-3-carboxilato de *terc*-butilo [Ejemplo de referencia 1, etapa (c)] y 4-[(2-fluoro-bencil)oxi]piridin-2(1H)-ona [Ejemplo de referencia 2, etapa (b)] según el método descrito en el Ejemplo de referencia 4, MS (EI) 504,2 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 11

9-(2-oxo-4-[[4-(trifluorometil)fenil]metoxi]-1,2-dihidropiridin-1-il)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-3-carboxilato de *tert*-butilo

- Una mezcla de 0,34 g (0,93 mmol) de 9-bromo-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-3-carboxilato de *tert*-butilo [Ejemplo de referencia 1, etapa (c)], 0,25 g (0,93 mmol) de 4-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]piridin-2(1H)-ona [WO200989482], 0,18 g (0,95 mmol) de yoduro de cobre(I), 0,42 g (1,3 mmol) de Cs₂CO₃, 0,15 ml (0,95 mmol) de trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina y 18 ml de tolueno, se agitó a temperatura ambiente durante 1 h mientras se burbujeaba nitrógeno gas a través de la mezcla. Después, se selló el matraz de reacción con un septum, se sumergió en un baño de aceite a 110 °C y se agitó la mezcla durante la noche a esta temperatura. Se concentró la mezcla de reacción al vacío, se añadieron al residuo 14 ml de solución saturada de cloruro de amonio, y se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtró el producto sólido, se lavó con solución saturada de cloruro de amonio y agua, y después se secó. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida en columna utilizando Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) como adsorbente (Merck) y en primer lugar diclorometano, y después una mezcla 98:2:0,1 de diclorometano, metanol y ccNH₄OH como eluyente. El producto obtenido se purificó después por cromatografía en columna utilizando una mezcla 98:2 de diclorometano y metanol como eluyente para obtener 0,27 g (52 %) del compuesto del título. MS (EI) 554,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 1

Sal hidroccloruro de 1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-4-[(5-fluoropiridin-2-il)metoxi]-1,2-dihidropiridin-2-ona

(a) Síntesis de la base libre

- Se agitó a temperatura ambiente durante la noche una mezcla de 0,48 g (0,95 mmol) de 9-{4-[(5-fluoropiridin-2-il)metoxi]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il}-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-3-carboxilato de *tert*-butilo [Ejemplo de referencia 4], 17 ml de acetato de etilo y 8,2 ml de cloruro de hidrógeno al 20 % en acetato de etilo. El producto sólido se filtró, se lavó con acetato de etilo y éter dietílico, y se secó. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida en columna utilizando Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) como adsorbente (Merck) y en primer lugar diclorometano, y después una mezcla 95:5:1 de diclorometano, metanol y ccNH₄OH como eluyente, para obtener 0,29 g (71 %) de 1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-4-[(5-fluoropiridin-2-il)metoxi]-1,2-dihidropiridin-2-ona como base libre. MS (EI) 405,2 [M+H]⁺.

(b) Síntesis de la sal hidroccloruro

- Se disolvieron 0,12 g (0,28 mmol) de 1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-4-[(5-fluoropiridin-2-il)metoxi]-1,2-dihidropiridin-2-ona [Ejemplo 1, etapa (a)] en una mezcla de 5 ml de metanol y 2 ml de cloruro de hidrógeno al 20 % en acetato de etilo, y después se concentró la mezcla de reacción. Se trituró el residuo sólido con éter dietílico, se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó para obtener 0,089 g (65 %) del compuesto del título. MS (EI) 405,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,70-9,85 (br m, 2H), 8,63 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,83 (td, J = 8,7, 2,9 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,7, 4,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,13 (dd, J = 7,6, 2,8 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,62-4,70 (br m, 2H), 3,31-3,39 (br m, 4H), 3,22-3,31 (br m, 2H).

Ejemplo 2

Sal hidroccloruro de 1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,2-dihidropiridin-2-ona

(a) Síntesis de la sal hidroccloruro

- Se agitó a temperatura ambiente durante 3 h una mezcla de 0,44 g (0,85 mmol) de 9-{4-[(4-metoxifenil)-metoxi]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il}-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-3-carboxilato de *tert*-butilo [Ejemplo de referencia 5], 13 ml de acetato de etilo, 1,95 ml de cloruro de hidrógeno al 20 % en acetato de etilo y 20 ml de metanol, se añadieron después 20 ml de metanol y se continuó agitando durante 3 días. El producto sólido se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó para obtener 0,078 g (20 %) del compuesto del título. MS (EI) 416,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,39-9,53 (br m, 2H), 7,50-7,56 (m, 2H), 7,38-7,43 (m, 3H), 7,04 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 6,95-7,00 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,04 (dd, J = 7,6, 2,7 Hz, 1H), 5,95 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,58-4,66 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,33-3,41 (br m, 2H), 3,24-3,33 (br m, 4H). Por concentración del filtrado se obtuvieron otros 0,26 g (67 %) del compuesto del título.

(b) Síntesis de la base libre

- Se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos una mezcla de 0,32 g (0,71 mmol) de hidroccloruro de 1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,2-dihidropiridin-2-ona [Ejemplo 2, etapa (a)], 40 ml de una mezcla 9:1 de diclorometano y 2-propanol y solución acuosa de NaHCO₃ al 5 % (pH = 8-9), y después se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con 30 ml de una mezcla 9:1 de diclorometano y 2-propanol. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con 30 ml de salmuera, después se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron

y se concentraron al vacío. El producto crudo se cristalizó en etanol, se filtró el producto sólido y se lavó con etanol para obtener 0,097 g (33 %) de 1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,2-dihidropiridin-2-ona como base libre. MS (EI) 416,2 [M+H]⁺.

Por concentración de las aguas madres se obtuvieron otros 0,08 g (27 %) de la base libre.

5 Ejemplo 3

Sal de ácido maleico de 4-(benciloxi)-1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona

(a) Síntesis de la sal hidroccloruro

Se agitó a temperatura ambiente durante 2 h una mezcla de 0,65 g (1,34 mmol) de 9-[4-(benciloxi)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-3-carboxilato de *tert*-butilo [Ejemplo de referencia 6], 20 ml de acetato de etilo y 6 ml de cloruro de hidrógeno al 20 % en acetato de etilo, y después se añadieron 6 ml de cloruro de hidrógeno al 20 % en acetato de etilo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró el producto sólido, se lavó con acetato de etilo y éter dietílico y se secó para obtener 0,62 g (100 %) de sal hidroccloruro de 4-(benciloxi)-1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona. MS (EI) 386,2 [M+H]⁺.

(b) Síntesis de la base libre

Se agitó a temperatura ambiente durante 10 min una mezcla de 0,58 g (1,37 mmol) de hidroccloruro de 4-(benciloxi)-1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona [Ejemplo 3, etapa (a)], 14 ml de solución acuosa de NaHCO₃ al 5 % y 40 ml de una mezcla 9:1 de diclorometano y 2-propanol, y después se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con 2 x 12 ml de una mezcla 9:1 de diclorometano y 2-propanol. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con 15 ml de salmuera, después se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 0,44 g (83 %) de 4-(benciloxi)-1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona como base libre. MS (EI) 386,2 [M+H]⁺.

(c) Síntesis de la sal de ácido maleico

A una solución de 0,21 g (0,54 mmol) de 4-(benciloxi)-1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona [Ejemplo 3, etapa (b)] en una mezcla 10:1 de diclorometano y metanol, se añadieron 0,078 g (0,67 mmol) de ácido maleico y se concentró la mezcla de reacción. El residuo sólido se trituró con etanol, se filtró, se lavó con etanol y éter dietílico y se secó para obtener 0,218 g (80 %) del compuesto del título. MS (EI) 386,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,80-9,15 (br m, 1,6H), 7,51-7,56 (m, 2H), 7,34-7,49 (m, 6H), 7,05 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,08 (dd, J = 7,6, 2,7 Hz, 1H), 6,04 (s, 2,2H), 5,95 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,50-4,62 (br m, 2H), 3,20-3,45 (m, 6H).

30 Ejemplo 4

Sal dihidroccloruro de 4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona

(a) Síntesis de la sal dihidroccloruro

Se agitó a temperatura ambiente durante la noche una mezcla de 1,32 g (2,54 mmol) de 9-[4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-3-carboxilato de *tert*-butilo [Ejemplo de referencia 7], 15 ml de metanol, cloruro de hidrógeno 1,25 M en metanol y 30 ml de cloruro de hidrógeno al 20 % en acetato de etilo. Se filtró el producto sólido, se lavó con éter dietílico y se secó para obtener 1,26 g (100 %) del compuesto del título. MS (EI) 421,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,72-9,82 (br m, 2H), 8,68 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 7,51-7,64 (m, 3H), 7,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,00-6,40 (br m, la señal de HCl solapada por la señal de H₂O; 1H), 6,13 (dd, J = 7,5, 2,6 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,62-4,70 (m, 2H), 3,22-3,40 (m, 6H).

(b) Síntesis de la base libre

Se agitó a temperatura ambiente durante 2 h una mezcla de 4,44 g (8,52 mmol) de 9-[4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-3-carboxilato de *tert*-butilo [Ejemplo de referencia 7], 130 ml de acetato de etilo y 20 ml de cloruro de hidrógeno al 20 % en acetato de etilo. Se filtró el producto sólido, se lavó con etanol y éter dietílico y se secó. Se añadieron al producto crudo 85 ml de solución acuosa de NaHCO₃ al 5 % y 250 ml de una mezcla 9:1 de diclorometano y 2-propanol, se separaron las fases, se extrajo la fase acuosa con 2 x 80 ml de una mezcla 9:1 de diclorometano y 2-propanol. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con 80 ml de salmuera, se secaron después sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Se añadieron al residuo 50 ml de éter dietílico y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró el producto sólido, se lavó con éter dietílico y se secó para obtener 3,39 g (95 %) de 4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona como base libre. MS (EI) 421,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 5

Sal hidrocloreto de 1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-4-[(4-fluorofenil)metoxi]-1,2-dihidropiridin-2-ona

(a) Síntesis de la base libre

Se agitó a temperatura ambiente durante la noche una mezcla de 0,28 g (0,55 mmol) de 9-{4-[(4-fluorofenil)metoxi]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il}-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-3-carboxilato de *tert*-butilo [Ejemplo de referencia 8], 10 ml de acetato de etilo y 1,25 ml de cloruro de hidrógeno al 20 % en acetato de etilo, se añadieron después 1,25 ml de cloruro de hidrógeno al 20 % en acetato de etilo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Después de esto, se añadieron 50 ml de metanol a la mezcla de reacción y se continuó agitando a temperatura ambiente durante la noche, después se concentró la mezcla. Se añadieron al residuo 40 ml de una mezcla 9:1 de diclorometano y 2-propanol y solución acuosa de NaHCO₃ al 5 % (el pH de la fase acuosa es 8-9), se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos, y después se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con 30 ml de una mezcla 9:1 de diclorometano y 2-propanol. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con 30 ml de salmuera, después se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se trituró con etanol, se filtró el producto sólido y se lavó con etanol para dar 0,104 g (46 %) de 1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-4-[(4-fluorofenil)metoxi]-1,2-dihidropiridin-2-ona como base libre. MS (EI) 404,2 [M+H]⁺.

(b) Síntesis de la sal hidrocloreto

Se disolvieron 0,035 g (0,08 mmol) de 1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-4-[(4-fluorofenil)metoxi]-1,2-dihidropiridin-2-ona [Ejemplo 5, etapa (a)] en una mezcla de 2 ml de etanol y cloruro de hidrógeno al 25,5 % en etanol (pH = 2), después se concentró la mezcla de reacción. Se trituró el residuo sólido con éter dietílico, se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó para obtener 0,021 g (60 %) del compuesto del título. MS (EI) 404,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,22-9,33 (br m, 2H), 7,49-7,56 (m, 4H), 7,42 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,22-7,30 (m, 2H), 7,05 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,06 (dd, J = 7,6, 2,7 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,57-4,63 (m, 2H), 3,34-3,42 (br m, 2H), 3,26-3,33 (m, 4H).

Ejemplo 6

Sal hidrocloreto de 4-[(4-clorofenil)metoxi]-1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona

(a) Síntesis de la sal hidrocloreto

Se agitó a temperatura ambiente durante 2 h una mezcla de 0,6 g (1,15 mmol) de 9-{4-[(4-clorofenil)metoxi]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il}-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-3-carboxilato de *tert*-butilo [Ejemplo de referencia 9], 20 ml de acetato de etilo y 5 ml de cloruro de hidrógeno al 20 % en acetato de etilo, después se añadieron 5 ml de cloruro de hidrógeno al 20 % en acetato de etilo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 95 minutos. Se añadieron 5 ml de diclorometano a la mezcla de reacción y se continuó agitando a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró el producto sólido, se lavó con acetato de etilo y éter dietílico, y después se secó para obtener 0,6 g (100 %) del compuesto del título. MS (EI) 420,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,43-9,62 (br m, 2H), 7,51-7,57 (m, 2H), 7,50 (s, 4H), 7,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,08 (dd, J = 7,6, 2,7 Hz, 1H), 5,95 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,59-4,67 (m, 2H), 3,24-3,41 (m, 6H).

(b) Síntesis de la base

Se disolvieron 0,56 g (1,2 mmol) de hidrocloreto de 4-[(4-clorofenil)metoxi]-1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona [Ejemplo 6, etapa (a)] en una mezcla de 15 ml de solución acuosa de NaHCO₃ al 5 % y 40 ml de una mezcla 9:1 de diclorometano y 2-propanol. Se separaron las fases, la fase acuosa se extrajo con 1 x 40 ml, 2 x 20 ml y 3 x 40 ml de una mezcla 9:1 de diclorometano y 2-propanol. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con 50 ml de salmuera, después se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 0,44 g (87 %) de 4-[(4-clorofenil)metoxi]-1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona como base libre. MS (EI) 420,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 7

Sal hidrocloreto de 1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-4-[(2-fluorofenil)metoxi]-1,2-dihidropiridin-2-ona

(a) Síntesis de la sal hidrocloreto

Se agitó a temperatura ambiente durante la noche una mezcla de 0,44 g (0,87 mmol) de 9-{4-[(2-fluorofenil)metoxi]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il}-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-3-carboxilato de *tert*-butilo [Ejemplo de referencia 10], 15 ml de acetato de etilo y 8 ml de cloruro de hidrógeno al 20 % en acetato de etilo. Se filtró el producto sólido, se lavó con acetato de etilo y éter dietílico, y después se secó para obtener 0,37 g (96 %) del compuesto del título. MS (EI) 404,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,50-9,65 (br m, 2H), 7,40-7,63 (m, 5H), 7,24-7,34 (m, 2H), 7,05 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,06 (dd, J = 7,6, 2,8 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,60-4,68 (m, 2H), 3,23-3,42 (m, 6H).

(b) Síntesis de la base libre

Se disolvieron 0,33 g (0,75 mmol) de hidrocloreto de 1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-4-[(2-fluorofenil)metoxi]-1,2-dihidropiridin-2-ona [Ejemplo 7, etapa (a)] en 15 ml de solución acuosa al 5 % de NaHCO₃ y 20 ml de una mezcla 9:1 de diclorometano y 2-propanol. Se separaron las fases, la fase acuosa se extrajo con 2 x 20 ml de una mezcla 9:1 de diclorometano y 2-propanol. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con 25 ml de salmuera, después se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 0,237 g (78 %) de 1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-4-[(2-fluorofenil)metoxi]-1,2-dihidropiridin-2-ona como base libre. MS (EI) 404,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 8

10 Sal hidrocloreto de 1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-4-[[4-(trifluorometil)fenil]metoxi]-1,2-dihidropiridin-2-ona

(a) Síntesis de la sal hidrocloreto

Se agitó a temperatura ambiente durante 4 h una mezcla de 0,27 g (0,46 mmol) de 9-(2-oxo-4-[[4-(trifluorometil)fenil]metoxi]-1,2-dihidropiridin-1-il)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-3-carboxilato de *tert*-butilo [Ejemplo de referencia 11], 15 ml de acetato de etilo, 1,1 ml de cloruro de hidrógeno al 20 % en acetato de etilo y 30 ml de metanol, se añadieron después 25 ml de metanol y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron a la mezcla de reacción 1,1 ml adicionales de cloruro de hidrógeno al 20 % en acetato de etilo y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 4 h, después se concentró la mezcla. Se trituró el residuo con acetato de etilo, se filtró el producto sólido, se lavó con acetato de etilo y se secó para obtener 0,138 g (61 %) del compuesto del título. MS (EI) 454,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,30-9,41 (br m, 2H), 7,78-7,84 (m, 2H), 7,66-7,73 (m, 2H), 7,51-7,58 (m, 2H), 7,42 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,11 (dd, J = 7,6, 2,7 Hz, 1H), 5,95 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,57-4,66 (br m, 2H), 3,33-3,41 (br m, 2H), 3,26-3,33 (m, 4H).

(b) Síntesis de la base libre

Se disolvieron 0,21 g (0,43 mmol) de hidrocloreto de 1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-4-[[4-(trifluorometil)fenil]metoxi]-1,2-dihidropiridin-2-ona [Ejemplo 8, etapa (a)] en una mezcla de 6 ml de solución acuosa de NaHCO₃ al 5 % y 15 ml de una mezcla 9:1 de diclorometano y 2-propanol. Se separaron las fases, se extrajo la fase acuosa con 2 x 15 ml de una mezcla 9:1 de diclorometano y 2-propanol. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con 20 ml de salmuera, después se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 0,148 g (76 %) de 1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-4-[[4-(trifluorometil)fenil]metoxi]-1,2-dihidropiridin-2-ona como base libre. MS (EI) 454,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 9

Sal de ácido maleico de 4-[(5-fluoropiridin-2-il)metoxi]-1-{3-metil-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona

(a) Síntesis de la base libre

Se agitó en un recipiente de reacción cerrado a 70 °C durante 1 h una mezcla de 0,05 g (0,124 mmol) de 1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-4-[(5-fluoropiridin-2-il)metoxi]-1,2-dihidropiridin-2-ona [Ejemplo 1, etapa (a)], 2,5 ml de metanol, 0,093 ml (1,24 mmol) de solución acuosa de formaldehído al 37 % y 0,105 g (1,67 mmol) de cianoborohidruro de sodio. Se añadieron a la mezcla de reacción 7 ml de solución acuosa saturada de NaHCO₃ y 15 ml de diclorometano, se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con 15 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida en columna utilizando Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) como adsorbente (Merck) y en primer lugar una mezcla 98:2:1, después una mezcla 95:5:1 de diclorometano, metanol y ccNH₄OH como eluyente, para obtener 0,039 g (76 %) de 4-[(5-fluoropiridin-2-il)metoxi]-1-{3-metil-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona como base libre. MS (EI) 419,2 [M+H]⁺.

45 (b) Síntesis de la sal de ácido maleico

Se disolvieron 0,039 g (0,093 mmol) de 4-[(5-fluoropiridin-2-il)metoxi]-1-{3-metil-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona base libre [Ejemplo 9, etapa (a)] en 10 ml de una mezcla 9:1 de diclorometano y etanol, se añadieron 0,011 g (0,095 mmol) de ácido maleico, después se evaporó el diclorometano al vacío. Se añadió al residuo éter dietílico, se filtró el producto sólido, se lavó con éter dietílico y se secó para obtener 0,030 g (60 %) del compuesto del título. MS (EI) 419,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,50-10,50 (br m, 0,6H), 8,62 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,83 (td, J = 8,7, 2,9 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,7, 4,4 Hz, 1H), 7,52-7,60 (m, 2H), 7,43 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,11 (dd, J = 7,5, 2,7 Hz, 1H), 6,04 (s, 2H), 5,96 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,20-5,00 (br m, 2H), 3,00-3,70 (br m, 6H), 2,88 (br s, 3H).

Ejemplo 10

Sal hidrocloreto de 4-(benciloxi)-1-{3-metil-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona

(a) Síntesis de la base libre

Se agitó una mezcla de 0,07 g (0,18 mmol) de 4-(benciloxi)-1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona base libre [Ejemplo 3, etapa (b)], 5 ml de metanol, 0,132 ml (1,82 mmol) de solución acuosa de formaldehído al 37 % y 0,153 g (2,43 mmol) de cianoborohidruro de sodio, en un recipiente de reacción cerrado a 70 °C durante 90 min y después a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción, se añadieron al residuo 8 ml de solución acuosa saturada de NaHCO₃ y 15 ml de diclorometano, se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con 2 x 15 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con 25 ml de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida en columna utilizando Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) como adsorbente (Merck) y una mezcla 95:2:1 de diclorometano, metanol y ccNH₄OH como eluyente, después el producto así obtenido se purificó adicionalmente por cromatografía en columna utilizando una mezcla 98:2:1 de diclorometano, metanol y ccNH₄OH como eluyente para obtener 0,046 g (63 %) de 4-(benciloxi)-1-{3-metil-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona como base libre. MS (EI) 400,2 [M+H]⁺.

(b) Síntesis de la sal hidrocloreto

Se disolvieron 0,046 g (0,115 mmol) de 4-(benciloxi)-1-{3-metil-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona base libre [Ejemplo 10, etapa (a)] en 10 ml de diclorometano, se añadieron 2 ml de cloruro de hidrógeno al 20 % en acetato de etilo y se concentró la mezcla de reacción. Se trituró el residuo con éter dietílico, el producto sólido se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó para obtener 0,039 g (77 %) del compuesto del título. MS (EI) 400,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,08-11,24 (br m, 1H), 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,34-7,50 (m, 6H), 7,05 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,07 (dd, J = 7,4, 2,7 Hz, 1H), 5,95 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,83-4,94 (br m, 1H), 4,43-4,54 (b ni, 1H), 3,65-3,81 (br m, 2H), 3,04-3,46 (br m, 4H), 2,89 (br d, J = 4,2 Hz, 3H).

Ejemplo 11

4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1-{3-metil-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona

(a) Síntesis de la base libre

A una solución de 0,3 g (0,71 mmol) de 4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona base libre [Ejemplo 4, etapa (b)] en 50 ml de acetonitrilo y 25 ml de diclorometano, se añadieron a 0 °C 0,7 ml (9,4 mmol) de solución acuosa de formaldehído al 37 % y 0,34 g (1,6 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, se añadieron 0,17 g (0,8 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio y se agitó la mezcla durante 2,5 h más. Se añadieron a la mezcla de reacción 50 ml de diclorometano y 40 ml de solución acuosa de NaHCO₃ al 5 %, se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con 2 x 40 ml de agua y 40 ml de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se añadió etanol al residuo y se concentró la mezcla. Se repitió la adición de etanol y el producto sólido se filtró, se lavó con etanol y se secó para obtener 0,067 g (21 %) del compuesto del título. MS (EI) 435,1 [M+H]⁺. Además, se obtuvieron 0,065 g (21 %) del compuesto del título a partir de las aguas madres.

(b) Síntesis de la sal de ácido maleico

A una solución de 0,087 g (0,2 mmol) de 4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1-{3-metil-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona [Ejemplo 11, etapa (a)], en 5 ml de diclorometano y 2 ml de acetona, se añadieron 0,024 g (0,206 mmol) de ácido maleico. Se concentró la mezcla de reacción al vacío, se añadió acetona al residuo y se concentró la mezcla hasta un volumen final de 0,5 ml. El producto sólido se separó de la acetona, se filtró, se lavó con acetona y se secó para obtener 0,083 g (75 %) de sal de ácido maleico de 4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1-{3-metil-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona. MS (EI) 435,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,50-10,50 (br m, 0,6H), 8,67 (dd, J = 2,5, 0,6 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 7,53-7,63 (m, 3H), 7,43 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,12 (dd, J = 7,5, 2,7 Hz, 1H), 6,04 (s, 2H), 5,94 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,20-5,00 (br m, 2H), 3,10-3,65 (br m, 6H), 2,89 (br s, 3H).

Ejemplo 12

Sal de ácido maleico de 4-[(4-clorofenil)metoxi]-1-{3-metil-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona

(a) Síntesis de la base libre

Se agitó en un recipiente de reacción cerrado a 70 °C durante 1 h una mezcla de 0,05 g (0,119 mmol) de 4-[(4-clorofenil)metoxi]-1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona [Ejemplo 6, etapa (b)], 2,5 ml de metanol, 0,089 ml (1,19 mmol) de solución acuosa de formaldehído al 37 %, 0,014 ml (0,24 mmol) de ácido

acético y 0,10 g (1,59 mmol) de cianoborohidruro de sodio. Se añadieron a la mezcla de reacción 7 ml de solución acuosa saturada de NaHCO_3 y 15 ml de diclorometano, se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con 15 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida en columna utilizando Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) como adsorbente (Merck) y una mezcla 98:2:1 de diclorometano, metanol y ccNH_4OH como eluyente para obtener 0,042 g (82 %) de 4-[(4-clorofenil)metoxi]-1-{3-metil-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona como base libre. MS (EI) 434,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(b) Síntesis de la sal de ácido maleico

A una solución de 0,042 g (0,097 mmol) de 4-[(4-clorofenil)metoxi]-1-{3-metil-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona base libre [Ejemplo 12, etapa (a)] en 10 ml de una mezcla 9:1 de diclorometano y etanol, se añadieron 0,011 g (0,095 mmol) de ácido maleico, después se evaporó el diclorometano al vacío. Se añadió al residuo éter dietílico, se filtró el producto sólido, se lavó con éter dietílico y se secó para obtener 0,039 g (74 %) del compuesto del título. MS (EI) 434,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,50 (s, 4H), 7,43 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,08 (dd, J = 7,5, 2,7 Hz, 1H), 6,04 (s, 2H), 5,94 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,25-4,90 (br m, 2H), 3,00-3,75 (br m, 6H), 2,88 (br s, 3H).

Ejemplo 13

Sal hidrocloreto de 4-[(2-fluorofenil)metoxi]-1-{3-metil-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona

(a) Síntesis de la base libre

Se obtuvo la forma de base libre de 4-[(2-fluorofenil)metoxi]-1-{3-metil-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona a partir de 1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-4-[(2-fluorofenil)metoxi]-1,2-dihidropiridin-2-ona [Ejemplo 7, etapa (b)] según el método descrito en la etapa (a) del Ejemplo 12. MS (EI) 418,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(b) Síntesis de la sal hidrocloreto

A una solución de 0,042 g (0,10 mmol) de 4-[(2-fluorofenil)metoxi]-1-{3-metil-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona base libre [Ejemplo 13, etapa (a)] en 10 ml de una mezcla 9:1 de diclorometano y etanol, se añadió 1 ml de cloruro de hidrógeno al 20 % en acetato de etilo, y se concentró la mezcla de reacción. Se trituró el residuo con éter dietílico, se filtró el producto sólido, se lavó con éter dietílico y se secó para obtener 0,030 g (66 %) del compuesto del título. MS (EI) 418,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,98-11,16 (br m, 1H), 7,51-7,63 (m, 3H), 7,42-7,51 (m, 2H), 7,25-7,33 (m, 2H), 7,06 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,06 (dd, J = 7,5, 2,7 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,80-4,99 (br m, 1H), 4,38-4,60 (br m, 1H), 3,60-3,83 (br m, 2H), 3,00-3,46 (br m, 4H), 2,89 (br s, 3H).

Ejemplo 14

1-{3-etil-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,2-dihidropiridin-2-ona

A una solución de 0,177 g (0,22 mmol) de 1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,2-dihidropiridin-2-ona [Ejemplo 2, etapa (b)] en 20 ml de diclorometano, se añadieron 0,03 ml (0,53 mmol) de acetaldehído, después se añadieron 0,11 g (0,52 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron a la mezcla de reacción 30 ml de diclorometano y 25 ml de solución acuosa saturada de NaHCO_3 , se separaron las fases, se lavó la fase orgánica con 2 x 40 ml de agua, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) como adsorbente (Merck) y una mezcla 95:5 de diclorometano y metanol como eluyente. El producto obtenido se trituró con éter dietílico, se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó para obtener 0,024 g (25 %) del compuesto del título. MS (EI) 444,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 15

4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1-{3-etil-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona

(a) Síntesis de la base libre

A una solución de 0,3 g (0,71 mmol) de 4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona [Ejemplo 4, etapa (b)] en 50 ml de diclorometano, se añadieron 0,08 ml (1,4 mmol) de acetaldehído a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a esta temperatura durante 10 min. Se añadieron después 0,33 g (1,56 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio a 0 °C, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron a la mezcla de reacción 40 ml de solución acuosa de NaHCO_3 al 5 %, se separaron las fases, se lavó la fase orgánica con 2 x 40 ml de agua, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) como adsorbente (Merck) y una mezcla 9:1 de diclorometano y metanol como eluyente. El producto sólido obtenido se trituró con etanol

y éter dietílico, se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó para obtener 0,144 g (45 %) del compuesto del título. MS (EI) 449,2 [M+H]⁺.

(b) Síntesis de la sal de ácido maleico

- 5 A una solución de 0,10 g (0,23 mmol) de 4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1-{3-etil-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona [Ejemplo 15, etapa (a)] en 5 ml de diclorometano y 2 ml de acetona, se añadieron 0,027 g (0,233 mmol) de ácido maleico. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se añadió acetona al residuo y se concentró la mezcla hasta un volumen final de 0,5 ml. Se filtró el producto sólido separado de la acetona, se lavó con acetona y se secó para obtener 0,116 g (89 %) de sal de ácido maleico de 4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1-{3-etil-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona. MS (EI) 449,15 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,30-10,00 (br m, 0,7H), 8,67 (dd, J = 2,5, 0,7 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 7,53-7,63 (m, 3H), 7,43 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,12 (dd, J = 7,5, 2,7 Hz, 1H), 6,04 (s, 2H), 5,94 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 5,10-4,20 (br m, 2H), 2,90-4,00 (br m, 8H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 16

1-{3-etil-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-4-[(4-fluorofenil)metoxi]-1,2-dihidropiridin-2-ona

- 15 A una solución de 0,097 g (0,24 mmol) de 1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-4-[(4-fluorofenil)metoxi]-1,2-dihidropiridin-2-ona [Ejemplo 5, etapa (a)] en 20 ml de diclorometano, se añadieron 0,03 ml (0,53 mmol) de acetaldehído a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 10 min. Después se añadieron 0,11 g (0,52 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron a la mezcla de reacción 20 ml de diclorometano y 40 ml de solución acuosa de NaHCO₃ al 10 %, se separaron las fases, se lavó la fase orgánica con 2 x 30 ml de agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) como adsorbente (Merck) y una mezcla 95:5 de diclorometano y metanol como eluyente. El producto obtenido se trituró con éter dietílico, se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó para obtener 0,022 g (21 %) del compuesto del título, MS (EI) 432,29 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 17

1-{3-acetil-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1,2-dihidropiridin-2-ona

- 30 A una solución de 0,3 g (0,71 mmol) de 4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona [Ejemplo 4, etapa (b)] en 50 ml de diclorometano, se añadieron 0,2 ml (1,4 mmol) de trietilamina y 0,08 ml (1,12 mmol) de anhídrido acético por debajo de 10 °C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, se añadieron 25 ml de diclorometano y la fase orgánica se lavó con 3 x 40 ml de agua. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se trituró el residuo con etanol, se filtró, se lavó con etanol y éter dietílico, y se secó para obtener 0,21 g (63 %) del compuesto del título. MS (EI) 463,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 18

- 35 Sal de ácido maleico de 4-[(5-fluoropiridin-2-il)metoxi]-1-{3-propan-2-il}-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona

(a) Síntesis de la base libre

- 40 Se agitó una mezcla de 0,11 g (0,27 mmol) de 1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-4-[(5-fluoropiridin-2-il)metoxi]-1,2-dihidropiridin-2-ona [Ejemplo 1, etapa (a)], 10 ml de metanol, 0,73 ml (9,94 mmol) de acetona, 0,028 ml (0,45 mmol) de ácido acético y 0,21 g (3,34 mmol) de cianoborohidruro de sodio en un recipiente de reacción cerrado a 70 °C durante 6,25 h, después se añadieron 20 ml de solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se extrajo la mezcla de reacción con 3 x 20 ml de diclorometano, las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida en columna utilizando Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) como adsorbente (Merck) y una mezcla 98:2:1 de diclorometano, metanol y ccNH₄OH como eluyente, para obtener 0,068 g (56 %) de 4-[(5-fluoropiridin-2-il)metoxi]-1-{3-(propan-2-il)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona como base libre. MS (EI) 447,2 [M+H]⁺.

(b) Síntesis de la sal de ácido maleico

- 50 A una solución de 0,037 g (0,084 mmol) de 4-[(5-fluoropiridin-2-il)metoxi]-1-{3-(propan-2-il)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona base libre [Ejemplo 18, etapa (a)] en una mezcla 9:1 de diclorometano y etanol, se añadieron 0,01 g (0,084 mmol) de ácido maleico, y después se concentró la mezcla de reacción. Se trituró el residuo con éter dietílico, se filtró el producto sólido, se lavó con éter dietílico y se secó para obtener 0,043 g (90 %) del compuesto del título. MS (EI) 447,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,20-10,10 (br m, 0,7H), 8,62 (br d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,83 (td, J = 8,7, 3,0 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,7, 4,4 Hz, 1H), 7,51-7,58 (m, 2H),

7,44 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,11 (dd, J = 7,6, 2,7 Hz, 1H), 6,05 (s, 2H), 5,95 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,20-5,10 (br m, 2H), 2,90-3,90 (br m, 7H), 1,26 (br d, J = 6,6 Hz, 6H).

Ejemplo 19

Sal hidroclicloruro de 4-(benciloxi)-1-[3-(propan-2-il)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona

5 (a) Síntesis de la base libre

Se agitó una mezcla de 0,07 g (0,18 mmol) de 4-(benciloxi)-1-[3-(propan-2-il)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona [Ejemplo 3, etapa (b)], 5 ml de metanol, 0,53 ml (7,2 mmol) de acetona, 0,011 ml (0,19 mmol) de ácido acético y 0,153 g (2,43 mmol) de cianoborohidruro de sodio, en un recipiente de reacción cerrado a 75 °C durante 4,25 h, después a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron 0,039 g (0,62 mmol) de cianoborohidruro de sodio y la mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 24 h. Se añadieron 10 ml de solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo la mezcla de reacción con 3 x 15 ml de diclorometano, las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 0,073 g (95 %) de 4-(benciloxi)-1-[3-(propan-2-il)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona como base libre. MS (EI) 428,2 [M+H]⁺.

15 (b) Síntesis de la sal de ácido maleico

A una solución de 0,0326 g (0,076 mmol) de 4-(benciloxi)-1-[3-(propan-2-il)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona base libre [Ejemplo 19, etapa (a)] en 2 ml de una mezcla 9:1 de diclorometano y etanol, se añadieron 0,0089 g (0,076 mmol) de ácido maleico, y después se evaporó el diclorometano. Se trituró el residuo con éter dietílico, el producto sólido se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó para obtener 0,039 g (94 %) de sal de ácido maleico de 4-(benciloxi)-1-[3-(propan-2-il)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona. MS (EI) 428,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,20-9,90 (br m, 0,6H), 7,50-7,58 (m, 2H), 7,34-7,50 (m, 6H), 7,05 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,08 (dd, J = 7,5, 2,6 Hz, 1H), 6,04 (s, 2H), 5,95 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,20-5,00 (br m, 2H), 2,90-3,90 (br m, 7H), 1,25 (br d, J = 5,9 Hz, 6H).

(c) Síntesis de la sal hidroclicloruro

Se recogieron 0,073 g (0,17 mmol) de 4-(benciloxi)-1-[3-(propan-2-il)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona base libre [Ejemplo 19, etapa (a)] en 10 ml de diclorometano y 10 ml de metanol. Se añadieron 5 ml de cloruro de hidrógeno al 20 % en acetato de etilo, se filtró la mezcla de reacción y se evaporó la solución. Se trituró el residuo con 4 ml de una mezcla 3:1 de etanol y éter dietílico, se filtró el producto sólido, se lavó con éter dietílico y se secó para obtener 0,061 g (77 %) de sal hidroclicloruro de 4-(benciloxi)-1-[3-(propan-2-il)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona. MS (EI) 428,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 20

Sal de ácido maleico de 4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1-[3-(propan-2-il)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona

(a) Síntesis de la base libre

Se agitó a temperatura de reflujo durante 45 h una mezcla de 0,57 g (1,36 mmol) de 4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1-[3-(propan-2-il)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona [Ejemplo 4, etapa (b)], 60 ml de acetonitrilo, 0,38 g (2,72 mmol) de K₂CO₃ y 1,36 ml (13,6 mmol) de 2-yodopropano. Se concentró la mezcla de reacción, se trituró el residuo con 20 ml de agua, y el producto sólido se filtró y se lavó con agua. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) como adsorbente (Merck) y una mezcla 95:5:0,1 de diclorometano, metanol y ccNH₄OH como eluyente, para obtener 0,4 g (64 %) de 4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1-[3-(propan-2-il)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona como base libre. MS (EI) 463,2 [M+H]⁺.

(b) Síntesis de la sal de ácido maleico

A una solución de 0,47 g (1,015 mmol) de 4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1-[3-(propan-2-il)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona base libre [Ejemplo 20, etapa (a)] en una mezcla 10:1 de diclorometano y metanol, se añadieron 0,13 g (1,117 mmol) de ácido maleico y se concentró la mezcla. Se trituró el residuo con etanol, y después de 1 h de agitación se filtró el producto sólido, se lavó con etanol y se secó para obtener 0,57 g (96 %) del compuesto del título. MS (EI) 463,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,00-10,00 (br m, 0,5H), 8,67 (br d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53-7,58 (m, 2H), 7,44 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,12 (dd, J = 7,6, 2,8 Hz, 1H), 6,05 (s, 2H), 5,93 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,10-5,10 (br m, 2H), 2,70-4,00 (br m, 7H), 1,26 (br d, J = 6,7 Hz, 6H).

Ejemplo 21

4-[(4-fluorofenil)metoxi]-1-[3-(propan-2-il)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona

A una solución de 0,060 g (0,15 mmol) de 1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-4-[(4-fluorofenil)metoxi]-1,2-dihidropiridin-2-ona [Ejemplo 5, etapa (a)], 20 ml de diclorometano, 0,2 ml (1,43 mmol) de trietilamina y 0,04 ml (0,545 mmol) de acetona, se añadieron 0,1 g (0,47 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron 0,02 ml (0,27 mmol) de acetona y 0,050 g (2,35 mmol) de cianoborohidruro de sodio y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 h. Después de esto, se añadieron además 0,02 ml (0,27 mmol) de acetona y 0,050 g (2,36 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio y se agitó la mezcla de reacción durante 24 h más. Se añadieron 40 ml de diclorometano y 10 ml de solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Se separaron las fases, la fase orgánica se lavó con 2 x 30 ml de agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) como adsorbente (Merck) y una mezcla 9:1 de diclorometano y metanol como eluyente. El producto obtenido se cristalizó en etanol, el producto sólido precipitado se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó. El producto así obtenido y las aguas madres concentradas se purificaron juntos (0,046 g) por cromatografía en columna utilizando Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) como adsorbente (Merck) y una mezcla 95:5 de diclorometano y metanol como eluyente para obtener 0,021 g (31 %) del compuesto del título. MS (EI) 446,25 [M+H]⁺.

Ejemplo 22

Sal de ácido maleico de 4-[(4-clorofenil)metoxi]-1-{3-propan-2-il}-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona

(a) Síntesis de la base libre

Se agitó en un recipiente de reacción cerrado a 70 °C durante la noche una mezcla de 0,070 g (0,167 mmol) de 4-[(4-clorofenil)metoxi]-1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona base libre [Ejemplo 6, etapa (b)], 6 ml de metanol, 0,49 ml (6,67 mmol) de acetona y 0,142 g (2,26 mmol) de cianoborohidruro de sodio. Se añadieron 6 ml de metanol y 15 ml de solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Se extrajo la mezcla de reacción con 3 x 20 ml de diclorometano, y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida en columna utilizando Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) como adsorbente (Merck) y una mezcla 95:5:1 de diclorometano, metanol y ccNH₄OH como eluyente, para obtener 0,065 g (84 %) de 4-[(4-clorofenil)metoxi]-1-{3-(propan-2-il)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona como base libre. MS (EI) 462,2 [M+H]⁺.

(b) Síntesis de la sal de ácido maleico

A una solución de 0,065 g (0,14 mmol) de 4-[(4-clorofenil)metoxi]-1-{3-(propan-2-il)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona base libre [Ejemplo 22, etapa (a)] en 10 ml de una mezcla 9:1 de diclorometano y etanol, se añadieron 0,0164 g (0,14 mmol) de ácido maleico, después se evaporó el diclorometano. Se trituró el residuo con éter dietílico, el producto sólido se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó para obtener 0,066 g (81 %) del compuesto del título, MS (EI) 462,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,00-10,00 (br m, 0,7H), 7,48-7,58 (m, 6H), 7,43 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,03-6,11 (m, 3,3H), 5,94 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,20-5,05 (br m, 2H), 2,90-3,90 (br m, 7H), 1,18-1,34 (br d, J = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 23

Sal hidrocloreto de 4-[(2-fluorofenil)metoxi]-1-{3-propan-2-il}-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona

(a) Síntesis de la base libre

Se agitó una mezcla de 0,070 g (0,174 mmol) de 1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-4-[(2-fluorofenil)metoxi]-1,2-dihidropiridin-2-ona [Ejemplo 7, etapa (b)], 5 ml de metanol, 0,51 ml (6,95 mmol) de acetona, 0,02 ml (0,35 mmol) de ácido acético y 0,21 g (3,34 mmol) de cianoborohidruro de sodio en un recipiente de reacción cerrado a 70 °C durante 6,25 h. Se añadieron 15 ml de solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se extrajo la mezcla de reacción con 3 x 15 ml de diclorometano, las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida en columna utilizando Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) como adsorbente (Merck) y una mezcla 98:2:1 de diclorometano, metanol y ccNH₄OH como eluyente para obtener 0,030 g (38 %) de 4-[(2-fluorofenil)metoxi]-1-{3-(propan-2-il)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona como base libre. MS (EI) 446,2 [M+H]⁺.

(b) Síntesis de la sal hidrocloreto

A una solución de 0,030 g (0,067 mmol) de 4-[(2-fluorofenil)metoxi]-1-{3-(propan-2-il)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona [Ejemplo 23, etapa (a)] en 8 ml de diclorometano, se añadió 1 ml de cloruro de hidrógeno al 20 % en acetato de etilo y se concentró la mezcla de reacción. Se trituró el residuo con éter dietílico, se filtró el producto sólido, se lavó con éter dietílico y se secó para obtener 0,025 g (77 %) del compuesto del

título. MS (EI) 446,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,69-10,84 (br m, 1H), 7,42-7,62 (m, 5H), 7,24-7,33 (m, 2H), 7,06 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,06 (dd, J = 7,5, 2,7 Hz, 1H), 6,01 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,85-4,95 (br m, 1H), 4,56-4,67 (br m, 1H), 3,67-3,80 (br m, 3H), 3,50-3,61 (br m, 1H), 3,20-3,49 (br m, 2H), 2,99-3,10 (br m, 1H), 1,26-1,34 (m, 6H).

5 Ejemplo 24

Sal de ácido maleico de 1-[11-cloro-3-(propan-2-il)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1,2-dihidropiridin-2-ona

(a) Síntesis de la base libre

10 A una solución de 0,20 g (0,43 mmol) de 4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1-[3-(propan-2-il)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona [Ejemplo 20, etapa (a)] en 2 ml de diclorometano, se añadieron 0,064 g (0,48 mmol) de N-clorosuccinimida y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo por cromatografía rápida en columna utilizando Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) como adsorbente (Merck) y diferentes mezclas de diclorometano y metanol como eluyente: en
15 primer lugar una mezcla 98:2, después una 97:3, y finalmente una mezcla 95:5 para obtener 0,146 g (67 %) de 1-[11-cloro-3-(propan-2-il)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1,2-dihidropiridin-2-ona como base libre. MS (EI) 497,1 [M+H]⁺.

(b) Síntesis de la sal de ácido maleico

20 A una solución de 0,1 g (0,2 mmol) de 1-[11-cloro-3-(propan-2-il)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1,2-dihidropiridin-2-ona base libre [Ejemplo 24, etapa (a)] en 3 ml de una mezcla 9:1 de diclorometano y etanol, se añadieron 0,0233 g (0,2 mmol) de ácido maleico, y después se evaporó el diclorometano al vacío. Se trituró el residuo con éter dietílico, se filtró el producto sólido, se lavó con éter dietílico y se secó para obtener 0,104 g (84 %) del compuesto del título. MS (EI) 497,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,00-10,20 (br m, 0,7H) 8,68 (dd, J = 2,5, 0,6 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,56-7,64 (m, 2H),
25 7,39 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 6,14 (dd, J = 7,6, 2,7 Hz, 1H), 6,04 (s, 1,86H), 5,95 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 5,10-4,20 (br m, 2H), 2,85-4,00 (br m, 7H), 1,12-1,32 (br d, 6H).

Ejemplo 25

Sal de ácido maleico de 1-[11-bromo-3-(propan-2-il)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1,2-dihidropiridin-2-ona

(a) Síntesis de la base libre

30 A una solución de 0,20 g (0,43 mmol) de 4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1-[3-(propan-2-il)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona [Ejemplo 20, etapa (a)] en 4 ml de diclorometano, se añadieron 0,089 g (0,5 mmol) de N-bromosuccinimida y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 75 minutos. Se añadieron 40 ml de diclorometano y 10 ml de solución acuosa 1 N de NaOH. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h, y después se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con 2 x 10 ml de
35 solución acuosa 1 N de NaOH, agua y salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía rápida en columna utilizando Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) como adsorbente (Merck) y una mezcla 98:2 de diclorometano y metanol como eluyente. El producto sólido así obtenido se trituró con éter dietílico, se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó para obtener 0,056 g (24 %) del compuesto del título 1-[11-bromo-3-(propan-2-il)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1,2-dihidropiridin-2-ona como base libre. MS (EI) 543,1 [M+H]⁺.

(b) Síntesis de la sal de ácido maleico

45 A una solución de 0,037 g (0,068 mmol) de 1-[11-bromo-3-(propan-2-il)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1,2-dihidropiridin-2-ona [Ejemplo 25, etapa (a)] en 2 ml de una mezcla 9:1 de diclorometano y etanol, se añadieron 0,0079 g (0,068 mmol) de ácido maleico, y después se evaporó el diclorometano al vacío. Se trituró el residuo con éter dietílico, se filtró el producto sólido, se lavó con éter dietílico y se secó para obtener 0,038 g (83 %) del compuesto del título, MS (EI) 543,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,10-10,00 (br m, 0,6H), 8,68 (dd, J = 2,5, 0,6 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,56-7,64 (m, 2H),
50 7,31 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 6,14 (dd, J = 7,6, 2,7 Hz, 1H), 6,04 (s, 1,8H), 5,95 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,15-5,10 (br m, 2H), 2,80-4,00 (br m, 7H), 1,15-1,30 (br d, 6H).

50 Ejemplo 26

Sal de ácido maleico de 4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1-[11-yodo-3-(propan-2-il)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona

(a) Síntesis de la base libre

A una solución de 0,20 g (0,43 mmol) de 4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1-[3-(propan-2-il)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona [Ejemplo 20, etapa (a)] en 4 ml de diclorometano, se añadieron 0,113 g (0,5 mmol) de N-yodosuccinimida y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron 40 ml de diclorometano y 10 ml de solución acuosa 1 N de NaOH. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h, y después se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con 2 x 10 ml de solución acuosa 1 N de NaOH, agua y salmuera, se secó después sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía rápida en columna utilizando Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) como adsorbente (Merck) y una mezcla 95:5 de diclorometano y metanol como eluyente para obtener 0,171 g (67 %) de 4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1-[11-yodo-3-(propan-2-il)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona como base libre. MS (EI) 589,1 [M+H]⁺.

(b) Síntesis de la sal de ácido maleico

A una solución de 0,040 g (0,068 mmol) de 4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1-[11-yodo-3-(propan-2-il)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona [Ejemplo 26, etapa (a)] en 1,2 ml de una mezcla 9:1 de diclorometano y etanol, se añadieron 0,0079 g (0,068 mmol) de ácido maleico, y después se concentró la mezcla de reacción al vacío. Se trituró el residuo con éter dietílico, se filtró el producto sólido, se lavó con éter dietílico y se secó para obtener 0,026 g (63 %) del compuesto del título. MS (EI) 589,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,20-10,00 (br m, 0,5H), 8,68 (dd, J = 2,5, 0,6 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 7,56-7,64 (m, 3H), 7,10-7,19 (m, 2H), 6,14 (dd, J = 7,6, 2,7 Hz, 1H), 6,03 (s, 1,34H), 5,95 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,25-5,15 (br m, 2H), 2,70-4,00 (m, 7H), 0,90-1,40 (br d, 6H).

Ejemplo 27

Sal hidrocioruro de 4-(benciloxi)-1-[11-cloro-3-(propan-2-il)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona

(a) Síntesis de la base libre

A una solución de 0,073 g (0,17 mmol) de 4-(benciloxi)-1-[3-(propan-2-il)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona [Ejemplo 19, etapa (a)] en 2 ml de diclorometano, se añadieron 0,024 g (0,18 mmol) de N-clorosuccinimida y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 70 minutos. Se añadieron 20 ml de diclorometano y 5 ml de solución acuosa 1 N de NaOH. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h y después se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica con 2 x 5 ml de solución acuosa 1 N de NaOH, agua y salmuera, se secó después sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía rápida en columna utilizando Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) como adsorbente (Merck) y una mezcla 98:2 de diclorometano y metanol como eluyente para obtener 0,038 g (48 %) de 4-(benciloxi)-1-[11-cloro-3-(propan-2-il)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona como base libre. MS (EI) 462,2 [M+H]⁺.

(b) Síntesis de la sal hidrocioruro

Se añadieron a una solución de 0,025 g (0,054 mmol) de 4-(benciloxi)-1-[11-cloro-3-(propan-2-il)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona base libre [Ejemplo 27, etapa (a)] en 5 ml de diclorometano, 1 ml de cloruro de hidrógeno al 20 % en acetato de etilo y después se concentró la mezcla de reacción. Se trituró el residuo con éter dietílico, se filtró el producto sólido, se lavó con éter dietílico y se secó para obtener 0,025 g (77 %) del compuesto del título. MS (EI) 462,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,74-10,88 (br m, 1H), 7,68 (br d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,34-7,50 (m, 6H), 7,18 (br d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,10 (dd, J = 7,6, 2,7 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,90-5,02 (br m, 1H), 4,58-4,71 (br m, 1H), 3,68-3,82 (br m, 3H), 3,25-3,60 (br m, 3H), 3,06-3,21 (br m, 1H), 1,21-1,36 (br m, 6H).

Ejemplo 28

Sal de ácido maleico de 4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1-[3-(ciclopropilmetil)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona

(a) Síntesis de la base libre

Se agitó una mezcla de 0,060 g (0,14 mmol) de 4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1-[1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona [Ejemplo 4, etapa (b)], 4 ml de metanol, 0,017 ml (0,3 mmol) de ácido acético, 0,112 ml (1,49 mmol) de ciclopropanocarboxaldehído y 0,127 g (2,02 mmol) de cianoborohidruro de sodio en un recipiente de reacción cerrado a 70 °C durante 70 minutos. Se añadieron 6 ml de solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo la mezcla de reacción con 2 x 15 ml de diclorometano, se secaron las fases orgánicas reunidas sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida en columna utilizando Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) como adsorbente (Merck) y una mezcla 98:2:1 de diclorometano, metanol y cNH₄OH como eluyente para obtener 0,061 g (91 %) de 4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1-[3-(ciclopropilmetil)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona como base libre. MS (EI) 475,2 [M+H]⁺.

(b) Síntesis de la sal de ácido maleico

A una solución de 0,061 g (0,128 mmol) de 4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1-[3-(ciclopropilmetil)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona [Ejemplo 28, etapa (a)] en 10 ml de una mezcla 9:1 de diclorometano y etanol, se añadieron 0,015 g (0,128 mmol) de ácido maleico, después se evaporó el diclorometano al vacío. Se trituró el residuo con éter dietílico, se filtró el producto sólido, se lavó con éter dietílico y se secó para obtener 0,059 g (77 %) del compuesto del título. MS (EI) 475,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,50-10,40 (br m, 0,6H), 8,67 (br d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 7,52-7,64 (m, 3H), 7,44 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,12 (dd, J = 7,6, 2,7 Hz, 1H), 6,04 (s, 1,9H), 5,94 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,20-5,10 (br m, 2H), 2,95-4,10 (br m, 8H), 1,05-1,18 (br m, 1H), 0,63-0,72 (br m, 2H), 0,34-0,42 (br m, 2H).

Ejemplo 29

Sal de ácido maleico de 4-(benciloxi)-1-[3-ciclopropil-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona

(a) Síntesis de la base libre

Se agitó una mezcla de 0,1 g (0,26 mmol) de 4-(benciloxi)-1-[3-ciclopropil-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona [Ejemplo 3, etapa (b)], 7 ml de metanol, 0,030 ml (0,52 mmol) de ácido acético, 0,52 ml (2,6 mmol) de (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano y 0,22 g (3,5 mmol) de cianoborohidruro de sodio en un recipiente de reacción cerrado a 70 °C durante la noche. Se añadieron 7 ml de metanol a la mezcla de reacción concentrada y se agitó a 70 °C durante 10 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron 15 ml de solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo la mezcla de reacción con 3 x 20 ml de diclorometano, las fases orgánicas reunidas se lavaron con 10 ml de agua y 15 ml de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Se trituró el residuo con 5 ml de una mezcla 3:1 de etanol y éter dietílico, se filtró el producto sólido, se lavó con éter dietílico y se secó. El producto crudo se purificó por cromatografía rápida en columna utilizando Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) como adsorbente (Merck) y una mezcla 98:2 de diclorometano, metanol y ccNH₄OH como eluyente para obtener 0,062 g (55 %) de 4-(benciloxi)-1-[3-ciclopropil-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona como base libre. MS (EI) 426,2 [M+H]⁺.

(b) Síntesis de la sal de ácido maleico

A una solución de 0,062 g (0,145 mmol) de 4-(benciloxi)-1-[3-ciclopropil-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona [Ejemplo 29, etapa (a)] en 10 ml de una mezcla 9:1 de diclorometano y etanol, se añadieron 0,017 g (0,146 mmol) de ácido maleico, y después se evaporó el diclorometano al vacío. Se trituró el residuo con éter dietílico, se filtró el producto sólido, se lavó con éter dietílico y se secó para obtener 0,057 g (72 %) del compuesto del título. MS (EI) 426,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,34-7,56 (m, 8H), 7,02 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,15 (s, 2H), 6,07 (dd, J = 7,6, 2,7 Hz, 1H), 5,95 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,35-4,55 (br m, 2H), 2,90-3,80 (br m, 6H), 2,36-2,58 (br m, 1H), 0,62-0,82 (br m, 4H).

Ejemplo 30

Sal de ácido maleico de 4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1-[3-ciclopropil-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona

(a) Síntesis de la base libre

Se agitó a temperatura de reflujo durante 4 h una mezcla de 0,3 g (0,71 mmol) de 4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1-[3-ciclopropil-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona [Ejemplo 4, etapa (b)], 30 ml de metanol, 0,41 ml (7,16 mmol) de ácido acético, 1 g de tamices moleculares 4 A en polvo, 0,43 ml (0,21 mmol) de (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano y 0,12 g (1,92 mmol) de cianoborohidruro de sodio. Se filtró la mezcla de reacción, se lavó el material sólido con metanol y se concentró el filtrado al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna utilizando Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) como adsorbente (Merck) y una mezcla 9:1 de diclorometano y metanol como eluyente. El residuo así obtenido se trituró con etanol, se filtró, se lavó con etanol y se secó. El producto sólido obtenido se purificó adicionalmente por cromatografía en columna utilizando Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) como adsorbente (Merck) y una mezcla 95:5 de diclorometano y metanol como eluyente, después se purificó de nuevo por cromatografía en columna utilizando una mezcla 98:2 de diclorometano y metanol como eluyente. Se trituró el residuo con éter dietílico, se evaporó después el éter dietílico para obtener 0,041 g (12,5 %) de 4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1-[3-ciclopropil-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona como base libre. MS (EI) 461,2 [M+H]⁺.

(b) Síntesis de la sal de ácido maleico

A una solución de 0,018 g (0,039 mmol) de 4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1-[3-ciclopropil-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona base libre [Ejemplo 30, etapa (a)] en 3 ml de diclorometano y 1 ml de acetona, se añadieron 0,0046 g (0,040 mmol) de ácido maleico y después se concentró la mezcla de reacción al vacío. Se añadió acetona al residuo y se concentró la mezcla hasta un volumen final de 1,0 ml. El producto sólido

separado de la acetona, se filtró, se lavó con acetona y se secó para obtener 0,008 g (35 %) del compuesto del título. Por concentración de las aguas madres se obtuvieron otros 0,005 g (21 %) del compuesto del título. Se reunieron las dos fracciones. MS (EI) 461,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,67 (dd, J = 2,5, 0,7 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 7,50-7,63 (m, 3H), 7,40 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,02 (br d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,37 (br s, 1H), 6,17 (s, 2,8H), 6,11 (dd, J = 7,5, 2,7 Hz, 1H), 5,94 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,28-4,62 (br m, 2H), 2,40-3,80 (br m, 7H), 1,20-1,33 (br m, 1H), 0,62-0,83 (br m, 3H).

Ejemplo 31

Sal de ácido maleico de 4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1-[3-ciclobutil-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona

(a) Síntesis de la base libre

A una mezcla de 0,3 g (0,71 mmol) de 4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1-[1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona [Ejemplo 4, etapa (b)], 50 ml de diclorometano, 0,2 ml (1,43 mmol) de trietilamina y 0,07 ml (0,93 mmol) de ciclobutanona, se añadieron 0,23 g (1,09 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio por debajo de 10 °C y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron 0,2 ml (1,43 mmol) de trietilamina y 0,12 g (0,57 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio y se agitó la mezcla durante 24 h. Se lavó la mezcla de reacción con 40 ml de solución acuosa de NaHCO₃ al 5 % y 2 x 40 ml de agua, se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se trituró el residuo con etanol, se filtró el producto sólido, se lavó con etanol y se secó. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) como adsorbente (Merck) y una mezcla 9:1 de diclorometano y metanol como eluyente. El residuo así obtenido se trituró con etanol, se filtró, se lavó con etanol y éter dietílico y se secó para obtener 0,10 g (30 %) de 4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1-[3-ciclobutil-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona como base libre. MS (EI) 475,2 [M+H]⁺.

(b) Síntesis de la sal de ácido maleico

A una solución de 0,060 g (0,126 mmol) de 4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1-[3-ciclobutil-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona base libre [Ejemplo 31, etapa (a)] en 8 ml de diclorometano y 2 ml de acetona, se añadieron 0,015 g (0,13 mmol) de ácido maleico y después se concentró la mezcla de reacción al vacío. Se añadió acetona al residuo y se concentró la mezcla hasta un volumen final de 0,5 ml. El producto sólido separado de la acetona, se filtró, se lavó con acetona y se secó para obtener 0,055 g (74 %) del compuesto del título. MS (EI) 475,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,40-10,40 (br m, 0,7H), 8,67 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 7,50-7,63 (m, 3H), 7,43 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,12 (dd, J = 7,6, 2,7 Hz, 1H), 6,06 (s, 2H), 5,94 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,15-5,00 (br m, 2H), 2,70-3,90 (br m, 7H), 2,12-2,31 (br m, 4H), 1,61-1,83 (br m, 2H).

Ejemplo 32

Sal de ácido maleico de 4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1-[3-(2-fluoroetil)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona

(a) Síntesis de la base libre

Se agitó una mezcla de 0,060 g (0,143 mmol) de 4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1-[1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona [Ejemplo 4, etapa (b)], 6 ml de acetonitrilo, 0,041 g (0,3 mmol) de carbonato de potasio, 0,25 g (1,5 mmol) de yoduro de potasio y 0,112 ml (1,5 mmol) de 1-bromo-2-fluoroetano en un recipiente de reacción cerrado a 65 °C durante la noche, a 50 °C durante 72 h, después a 70 °C durante 48 h. Se añadieron a la mezcla de reacción 10 ml de solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con 3 x 15 ml de diclorometano, las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 0,059 g (85 %) de 4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1-[3-(2-fluoro-etil)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona como base libre. MS (EI) 467,1 [M+H]⁺.

(b) Síntesis de la sal de ácido maleico

A una solución de 0,056 g (0,12 mmol) de 4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1-[3-(2-fluoroetil)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona base libre [Ejemplo 32, etapa (a)] en 2,5 ml de una mezcla 9:1 de diclorometano y etanol, se añadieron 0,014 g (0,12 mmol) de ácido maleico y 0,7 ml de etanol, después se evaporó el diclorometano al vacío. El producto sólido precipitado se filtró, se lavó con etanol y éter dietílico y se secó para obtener 0,052 g (74 %) del compuesto del título. MS (EI) 467,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,67 (d, J = 2,4, 0,5 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 7,51-7,643 (m, 3H), 7,40 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 6,37 (br s, 1H), 6,13 (s, 2H), 6,11 (dd, J = 7,7, 2,8 Hz, 1H), 5,94 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,77 (br d, J = 47,6 Hz, 2H), 4,30-4,62 (br m, 2H), 2,80-3,90 (br m, 8H).

Ejemplo 33

Sal dihidrocloruro de 1-[11-cloro-3-(2-fluoroetil)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1,2-dihidropiridin-2-ona

(a) Síntesis de la base libre

- 5 A una solución de 0,060 g (0,128 mmol) de 4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1-[3-(2-fluoroetil)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona [Ejemplo 32, etapa (a)] en 2 ml de diclorometano, se añadieron 0,018 g (0,138 mmol) de N-clorosuccinimida y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 65 minutos. Se añadieron a la mezcla de reacción 20 ml de diclorometano y 5 ml de solución acuosa 1 N de NaOH. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h, y después se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica con
- 10 2 x 5 ml de solución acuosa 1 N de NaOH, agua y salmuera, se secó después sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía rápida en columna utilizando Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) como adsorbente (Merck) y una mezcla 98:2 de diclorometano y metanol como eluyente para obtener 0,022 g (34 %) de 1-[11-cloro-3-(2-fluoroetil)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1,2-dihidropiridin-2-ona como base libre, MS (EI) 501,1 [M+H]⁺.

15 (b) Síntesis de la sal dihidrocloruro

- Se añadió a una solución de 0,022 g (0,044 mmol) de 1-[11-cloro-3-(2-fluoroetil)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1,2-dihidropiridin-2-ona [Ejemplo 33, etapa (a)] en 5 ml de diclorometano, 1 ml de cloruro de hidrógeno al 20 % en acetato de etilo, se concentró después la mezcla de reacción. Se trituró el residuo con éter dietílico, se filtró el producto sólido, se lavó con éter dietílico y se secó para obtener 0,022 g (88 %) del compuesto del título. MS (EI) 501,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,48-11,64 (br m, 1H), 8,68 (dd, J = 2,5, 0,6 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,58-7,64 (m, 2H), 7,40 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 6,14 (dd, J = 7,5, 2,8 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,86-5,05 (br m, 3H), 4,55-4,69 (br m, 1H), 3,75-4,05 (br m, 3H, la señal de HCl solapada por la señal de H₂O), 3,58-3,74 (br m, 2H), 3,22-3,52 (br m, 4H).

25 Ejemplo 34

Sal de ácido maleico de 4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1-[11-metil-3-(2-propan-2-il)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona

(a) Síntesis de la base libre

- Se calentó a reflujo durante 170 minutos una mezcla de 1,26 g (2,13 mmol) de 4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1-[11-yodo-3-(propan-2-il)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona [Ejemplo 26, etapa (a)], 44 ml de tetrahidrofurano, 0,162 g (0,14 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y 8 ml (16 mmol) de solución de trimetilaluminio 2 M en tolueno. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadieron 150 ml de acetato de etilo, 50 ml de solución acuosa saturada de cloruro de amonio y 25 ml de salmuera. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con 2 x 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con 2 x 50 ml de salmuera, se secaron después sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Se trituró el residuo con éter dietílico, se filtró el producto sólido, se lavó con éter dietílico y se secó para obtener 0,87 g de producto crudo.
- 30 A una solución de 0,568 g de producto crudo en 25 ml de diclorometano, se añadieron 0,054 g (0,24 mmol) de N-yodosuccinimida a 0 °C y se agitó la mezcla a 0 °C durante 30 min, después a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadieron 0,027 g (0,12 mmol) de N-yodosuccinimida, y después, tras agitar a temperatura ambiente durante 50 minutos, se añadieron otros 0,027 g (0,12 mmol) de N-yodosuccinimida y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h, después se mantuvo a 8 °C durante 3 días. Se añadieron 100 ml de diclorometano y la mezcla de reacción se lavó con 2 x 45 ml de solución acuosa 1 N de NaOH, 1 x 45 ml de salmuera, se secó después sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía rápida en columna utilizando Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) como adsorbente (Merck) y una mezcla 95:5 de diclorometano y metanol como eluyente. Las fracciones concentradas (0,159 g) se disolvieron en 1,5 ml de etanol, después el producto sólido precipitado a temperatura ambiente se filtró, se lavó con etanol y una mezcla 2:1 de éter dietílico y hexano y se secó para obtener 0,126 g (18 %) de 4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1-[11-metil-3-(propan-2-il)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona como base libre. MS (EI) 477,2 [M+H]⁺.
- 40 45

(b) Síntesis de la sal de ácido maleico

- 50 A una solución de 0,108 g (0,23 mmol) de 4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1-[11-metil-3-(propan-2-il)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona base libre [Ejemplo 34, etapa (a)] en 10 ml de una mezcla 9:1 de diclorometano y acetona, se añadieron 0,0271 g (0,23 mmol) de ácido maleico, después se concentró la mezcla de reacción al vacío. Se añadió etanol al residuo y se concentró la mezcla hasta un volumen final de 0,5 ml. Se añadió éter dietílico y se concentró la mezcla al vacío. Se trituró el residuo con éter dietílico, se filtró el producto sólido, se lavó con éter dietílico y se secó para obtener 0,119 g (87 %) del compuesto del título. MS (EI) 477,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,10-9,90 (m, 0,6H), 8,68 (dd, J = 2,5, 0,6 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 7,48-7,64
- 55

(m, 3H), 7,40 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 6,12 (dd, J = 7,6, 2,7 Hz, 1H), 6,03 (s, 1,9H), 5,93 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,15-5,05 (br m, 2H), 2,80-3,95 (br m, 7H), 2,21 (s, 3H), 1,24 (br d, J = 5,7 Hz, 6H).

Evaluación del antagonismo de MCHR1 en un ensayo funcional

5 Los datos de actividad *in vitro* de compuestos seleccionados de la presente invención - mostrados en la Tabla 1 - se determinaron por el siguiente método.

Materiales utilizados:

Células: línea celular humana MCH1 (SLC1) AequoScreen® (Perkin Elmer ES-370-A, lote nº M4W-A2)

Medio F12 (Gibco 21765)

FBS (Gibco 10500)

10 Solución antibiótica antimicótica (Sigma A5955)

G418 (Gibco 11811-023)

Zeocina (Life Technologies R250-01)

Placa de 96 pocillos (Costar 3595)

Kit FLIPR Calcio 5 (sin lavado) (Molecular Devices R8186)

15 Probenecid (Sigma P8761)

MCH (Bachem H-1482)

La MCH se disolvió en agua MilliQ (1 mM), se tomaron alícuotas de la solución stock y se mantuvieron a -20 °C. Una alícuota se utilizó sólo una vez

20 HEPES - solución salina tamponada (HBSS): NaCl 140 mM, KCl 5 mM, HEPES 10 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 2 mM, glucosa 20 mM, pH = 7,4, 305-315 mOsm

Tampón de ensayo: HBSS + probenecid 2 mM, pH = 7,4

Medida de la concentración de calcio citoplasmático ([Ca²⁺]_i):

25 Se cultivaron las células (línea celular humana MCH1 (SLC1) AequoScreen®, Perkin Elmer ES-370-A, lote nº: M4W-A2) que expresan el receptor humano MCH1, Aequorint y G_{α16} en medio F12 (Gibco 21765) que contenía 10 % de FBS (Gibco 10500), 1x solución antibiótica antimicótica (Sigma A5955), 400 µg/ml de G418 (Gibco 11811-023) y 250 µg/ml de zeocina (Life Technologies R250-01).

30 Un día antes de la medida de [Ca²⁺]_i, las células se sembraron en placas, en una placa de 96 pocillos (placa de 96 pocillos, Costar 3595) a una densidad de 30000 células/pocillo en el medio de cultivo descrito anteriormente, pero sin G418 ni zeocina. El día de la medida, se retiró el medio de cultivo de las células y se añadió a las células un colorante fluorescente sensible a Ca²⁺ (kit FLIPR Calcio 5, Molecular Devices R8186) a una dilución 4x en comparación con la dilución recomendada por el fabricante, en un volumen de 100 µl/pocillo, y se incubaron las células a 37 °C durante 10 min. Se prepararon soluciones stock en DMSO a partir de los compuestos de ensayo, que se diluyeron con tampón de ensayo (solución salina tamponada HEPES (HBSS): NaCl 140 mM, KCl 5 mM, HEPES 10 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 2 mM, glucosa 20 mM, pH = 7,4, 305-315 mOsm + probenecid 2 mM (Sigma P8761)) (la concentración final de DMSO fue del 1 %). Se añadieron a las células el vehículo (DMSO, tratamiento control) o el tampón que contenía los compuestos de ensayo en un volumen de 50 µl/pocillo, y se incubaron las células a 37 °C durante 60 minutos más.

35 Se realizó la medida de [Ca²⁺]_i con el fluorímetro lector de placas FiexStation II (Molecular Devices) (excitación 485 nm, emisión 525 nm). Se utilizó MCH como agonista (Bachem H-1482). Se preparó una solución stock 1 mM del agonista en agua destilada, esta solución se distribuyó en alícuotas, que se mantuvieron a -20 °C hasta su uso. Una alícuota se utilizó sólo una vez. Se detectó la fluorescencia antes de la adición de MCH durante 20 s, y después de la adición de MCH durante 40 s. Se aplicó MCH a una concentración EC₈₀, los valores de EC₈₀ se determinaron individualmente para cada placa/experimento. Para esto, se determinaron las curvas completas de dosis-respuesta de MCH en una parte de la placa, se ajustaron a los datos experimentales curvas sigmoidales de 4 parámetros por regresión no lineal, los valores EC₈₀ de MCH se derivaron de la curva ajustada. Los datos de fluorescencia en bruto se convirtieron en valores ΔF/F (el valor máximo de fluorescencia obtenido después de la adición de MCH se normalizó a la fluorescencia de referencia: ΔF/F = (F_{max}-F_{línea base})/F_{línea base}). La potencia inhibidora de los compuestos de ensayo se expresó como porcentaje de inhibición calculado según la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de inhibición} = 100 \times (1 - (\Delta F/F_{\text{compuesto}} - \Delta F/F_{\text{tampón DMSO}}) / \Delta F/F_{\text{control MCH}} - \Delta F/F_{\text{tampón DMSO}}))$$

Los valores de IC_{50} de los compuestos ensayados se determinaron ajustando curvas sigmoidales de 4 parámetros a los datos de % de inhibición. El procesamiento de datos, incluidas las curvas de ajuste por regresión no lineal, se realizó mediante el software SoftMaxPro.

Valores de IC_{50}

- 5 Los valores de IC_{50} de los Ejemplos se dan en la Tabla 1 a continuación. Los valores de IC_{50} de todos los ejemplos de la presente invención son inferiores a 50 nM. Un *tercio* de los compuestos tienen valores de IC_{50} , determinados por el método descrito anteriormente, inferiores a 10 nM, y los valores de IC_{50} de aproximadamente un *tercio* de los compuestos estaban entre 10 nM y 20 nM.

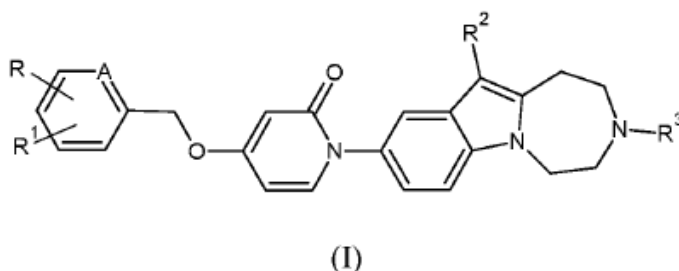
- 10 Los valores de IC_{50} generados por la medida de MCHR1 $[Ca^{2+}]_i$ descrita anteriormente se dan en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1

Ejemplo	IC_{50} de MCHR1 (nM)	Ejemplo	IC_{50} de MCHR1 (nM)
1	17,6	19	8,2
2	32,9	20	6,2
3	17,7	21	8
4	9,8	22	7,2
5	12	23	15,7
6	11,9	24	18,5
7	27,7	25	30,7
8	123,3	26	38,8
9	14,9	27	29,9
10	9,2	28	6,2
11	9,6	29	12,9
12	9	30	17,2
14	7,9	31	12,3
15	6,5	32	10
16	7,2	33	15,5
17	18,9	34	14,3
18	15,2		

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general (I)



en donde

- 5 el significado de A es CH o átomo de nitrógeno;
 el significado de R es átomo de hidrógeno o de halógeno o grupo alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada;
 el significado de R¹ es átomo de hidrógeno o de halógeno, o
 grupo alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, o
 grupo alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, o
 10 grupo haloalquilo C₁-C₆ mono o polihalogenado de cadena lineal o ramificada;
 el significado de R² es átomo de hidrógeno o de halógeno, o
 grupo alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, o
 grupo alcoxi C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, o
 grupo haloalquilo C₁-C₄ mono o polihalogenado de cadena lineal o ramificada;
 15 el significado de R³ es hidrógeno, o
 grupo alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, opcionalmente sustituido con grupo cicloalquilo C₃-C₆, o
 grupo haloalquilo C₁-C₆ mono o polihalogenado de cadena lineal o ramificada, o
 grupo cicloalquilo C₃-C₆, o
 grupo alcanóilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada;
 20 y/o sales, y/o isómeros geométricos, y/o estereoisómeros, y/o diastereoisómeros, y/o hidratos, y/o solvatos, y/o modificaciones polimórficas de los mismos.
2. Compuestos de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, caracterizados por que el significado de R³ es:
 átomo de hidrógeno, o
 grupo alquilo C₁-C₄ de cadena lineal o ramificada, opcionalmente sustituido con grupo cicloalquilo C₃-C₆, o
 25 grupo cicloalquilo C₃-C₆, o
 grupo alcanóilo C₁-C₄ de cadena lineal o ramificada.
3. Compuestos de la fórmula general (I) según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizados por que el significado de R³ es:
 átomo de hidrógeno, o
 30 grupo alquilo C₁-C₄ de cadena lineal o ramificada, opcionalmente sustituido con grupo cicloalquilo C₃-C₄ o átomo de flúor, o
 grupo cicloalquilo C₃-C₄, o
 grupo acetilo.

4. Compuestos de la fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizados por que el significado de R³ es grupo metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo o fluoroetilo.
5. Compuestos de la fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizados por que el significado de R³ es isopropilo o ciclopropilmetilo.
- 5 6. Compuestos de la fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizados por que el significado de R² es átomo de hidrógeno o de halógeno, trifluorometilo o grupo alquilo C₁-C₃.
7. Compuestos de la fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizados por que el significado de R² es átomo de hidrógeno, de flúor o de cloro, o grupo metilo.
- 10 8. Compuestos de la fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, caracterizados por que el significado de R² es átomo de hidrógeno.
9. Compuestos de la fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, caracterizados por que el significado de R¹ es
átomo de hidrógeno o de halógeno, o
grupo alquilo C₁-C₄ de cadena lineal o ramificada, opcionalmente monohalogenado o polihalogenado, o
15 grupo alcoxi C₁-C₃.
10. Compuestos de la fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, caracterizados por que el significado de R¹ es átomo de hidrógeno, de flúor o de cloro, o grupo metoxi o trifluorometilo.
11. Compuestos de la fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, caracterizados por que el significado de R¹ es átomo de hidrógeno, de flúor o de cloro.
- 20 12. Compuestos de la fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, caracterizados por que el significado de R es átomo de hidrógeno.
13. Compuestos de la fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1-12, caracterizados por que el significado de R es átomo de hidrógeno y el significado de R¹ es átomo de cloro.
- 25 14. Compuestos de la fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, caracterizados por que el significado de A es átomo de nitrógeno.
15. Compuestos de la fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, caracterizados por que el significado de A es CH.
16. Los siguientes compuestos según la reivindicación 1, y sus sales farmacéuticamente aceptables:
4-[(5-cloro-piridin-2-il)metoxi]-1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona
30 4-[(5-cloro-piridin-2-il)metoxi]-1-{3-me til-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona
4-[(5-cloro-piridin-2-il)metoxi]-1-{3-etil-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona
4-[(5-fluoro-piridin-2-il)metoxi]-1-{3-(propan-2-il)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona
4-(benciloxi)-1-{3-(propan-2-il)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona
4-[(5-cloro-piridin-2-il)metoxi]-1-{3-(propan-2-il)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona
35 4-[(4-fluoro-fenil)metoxi]-1-{3-(propan-2-il)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona
4-[(4-cloro-fenil)metoxi]-1-{3-(propan-2-il)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona
4-[(2-fluoro-fenil)metoxi]-1-{3-(propan-2-il)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona
1-[11-cloro-3-(propan-2-il)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-4-[(5-cloro-piridin-2-il)metoxi]-1,2-
dihidropiridin-2-ona
40 4-(benciloxi)-1-[11-cloro-3-(propan-2-il)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona
4-[(5-cloro-piridin-2-il)metoxi]-1-{3-(ciclopropilmetil)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il}-1,2-
dihidropiridin-2-ona
4-[(5-cloro-piridin-2-il)metoxi]-1-{3-ciclopropil-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]in dol-9-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona

4-[(5-cloro-piridin-2-il)metoxi]-1-{3-ciclobutil-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona

4-[(5-cloro-piridin-2-il)metoxi]-1-[11-metil-3-{propan-2-il)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona

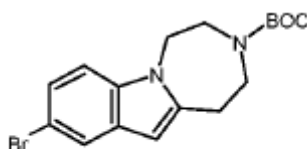
5 17. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-16, para uso en el tratamiento y/o prevención de la obesidad, afecciones y complicaciones comórbidas relacionadas con la obesidad, diabetes, trastornos metabólicos, enfermedades psiquiátricas acompañadas de aumento de peso, enfermedades inflamatorias intestinales, disfunciones afectivas, trastornos de ansiedad, trastornos del ciclo sueño-vigilia, abuso de sustancias y trastornos adictivos.

18. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-16, para la fabricación de una composición farmacéutica.

10 19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-16, junto con excipientes y vehículos generalmente utilizados para la fabricación de composiciones farmacéuticas.

15 20. Una composición farmacéutica según la reivindicación 19, para uso en el tratamiento y/o prevención de la obesidad, afecciones y complicaciones comórbidas relacionadas con la obesidad, diabetes, trastornos metabólicos, enfermedades psiquiátricas acompañadas de aumento de peso, enfermedades inflamatorias intestinales, disfunciones afectivas, trastornos de ansiedad, trastornos del ciclo sueño-vigilia, abuso de sustancias y trastornos adictivos.

21. Compuesto de la fórmula (2), 9-bromo-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-3-carboxilato de *terc*-butilo



(2).