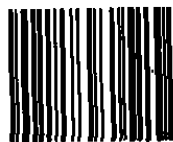


**SOLICITUD DE
PATENTE DE
INVENCION**



00 77374

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 00077374 00000000
Fecha (AMD): 2000-10-11 16:15:30
Trámite: 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 200

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social **F. HOFFMANN-LA ROCHE A.G.** sociedad existente y
organizada de conformidad con las leyes de Suiza

No de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica) **JOSE-ANTONIO LLOREDA**

País de Domicilio **SUIZA**

Departamento o Estado

Dirección **124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basilea, Suiza**

Ciudad **Basilea** Teléfono **41 61 6881111**

(74) DATOS DEL REPRESENTANTE LEGAL

Nombre **JOSE ANTONIO LLOREDA**

Dirección y Domicilio **Calle 72 No. 5-83 Piso 5 Santafé de Bogotá, Colombia**

Ciudad **Santafé de Bogotá** Teléfono **326 42 70**

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) **Geo Adam, Alexander Alanine, Erwin Goetschi, Vincent
Mutel y Thomas Johannes Woltering**

Identificación

Dirección **8 Untere Staltenstrasse, D-79650 Schopfheim, Alemania; 5 Rue d'Aldrich,
F-68400 Riedisheim, Francia; 23 Landhofweg, CH-4153 Reinach, Suiza; 15
Place des Maréchaux, F-68100 Mulhouse, Francia y 13 Riedlistrasse, D-
79576 Weil am Rhein, Alemania**

Ciudad **Schopfheim, Riedisheim, Reinach, Mulhouse y Rhein** Teléfono **41 61 6881111**

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención **"DERIVADOS DE BENZODIAZEPINA"** (NUEVO TITULO Folio 375)

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País **EPO** (32) Fecha **15-10-99** (31) No. Solicitud **99120519.6**

Para Publicar a los ☒ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud

15 ABR. 2001

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A 61 K 31/5513

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica
El documento de representación legal debidamente otorgado, o mención de su protocolización ante la S.I.C. 15.256

☐☒

Recibo de la tasa respectiva \$608.000,00

☒

Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación

☐

Si se reivindica prioridad Andina:

Copia de la primera solicitud

☐

Traducción oficial

☐

Si se reivindica prioridad Unionista:

Copia certificada de la primera solicitud:

☐

Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior

Traducción Simple

☐

Capítulo descriptivo

☒

Dibujos, planos necesarios

☐

Capítulo reivindicatorio

☒

Tarjeta archivo propietarios según formato

☒

Tarjeta archivo temático según formato

☒

Extracto para publicación según formato

☒

Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms

☐

Otros Documentos

☐

Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería

☒

**SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES
NUEVA Y DE MI PROPIEDAD**

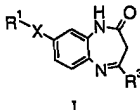
FIRMA

NOMBRE

JOSÉ ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general I



X es un enlace sencillo o un grupo etinodifilo, en donde,
en caso de que X sea un enlace sencillo,

R¹ es hidrógeno; halógeno; nitró; alquilo inferior; halo-
alquilo inferior; alcoxicarbonilo; cicloalquilo inferior,
opcionalmente sustituido con oxígeno; benzilo, opcional-
mente sustituido con alquilo inferior, halo-alquilo infe-
rior, o halógeno; fenilo, opcionalmente sustituido con ha-
lógeno, hidroxilo, alquilo inferior, halo-alquilo inferior,
cicloalquilo inferior, o alcóxido inferior, halo-alcóxido
inferior, o ciano; estirenilo; feniletilo; naftilo; bifeni-
lo; benzofuranilo; o anillo heterocíclico de 5 ó 6 eslabo-
nes, opcionalmente sustituido con oxo, benziloxi, benzilo,
metanosulfonilo, bencenosulfonilo, o acetilo;

Si se reivindica prioridad, en caso de que A sea un grupo etimológico, R' es hidrógeno; alquilo inferior, opcionalmente sustituido con hidroxilo; halo-alquilo inferior; cicloalquilo inferior; opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquilo inferior.

Traducción Simple	rior, halo-alquilo inferior, alcoxilo inferior, halo-
Capítulo descriptivo	alcoxilo inferior, o halógeno; cicloalqueno inferior, opcionalmente sustituido con alquilo inferior, halo-alquilo
Dibujos, planos neci	inferior, alcoxilo inferior, halo-alcoxilo inferior, halo-

Capítulo reivindicat geno, 6 oxo; alquenido inferior; fenilo, opcionalmente sus-
Tarjeta archivo prop tituido con halógeno, alquilo inferior. halo-alquilo infe-

Tarjeta archivo tem
 Extracto para public

Arte final 12 x 12 cm	tuido con alquilo inferior, halógeno, oxo, benziloxilo, benzofilo, metanosulfonilo, bencenosulfonilo, acetilo, pivaloilo, tert.butoxicarbonilo, 6 tert.butilcarbonilo; 6 ben-
Otros Documentos	

Nota Anexo inform zofuranilo;

R³ es fenilo; piridina; tiofenilo o tiazolilo, que es—

SOLICITO LA C

FIRMA

NOMBRE

tán opcionalmente sustituidos con halógeno, ciano, nitro, azido, hidroxilo, carboxilo, morfolin-4-carbonilo, carbamilo, tiocarbamilo, N-hidroxicarbamilo, trimetilsililetinilo, o de alquilo inferior, alquinilo inferior, alcoxi-
lo inferior, halo-alquilo inferior, 4-alquilo inferior, piperazin-1-carbonilo, aminoalquilcarbonilo inferior, que
están opcionalmente sustituidos por amino, aminoalquilo inferior, acilamino, oxo, hidroxilo; alcoxi-
lo inferior, tioalquilo inferior, o carboxilo que está opcionalmente
esterificado ó amidado; ó un heterociclo aromático de 5
eslabones que está opcionalmente sustituido por amino, aminoalquilo inferior, acilamino, oxo, hidroxilo, alcoxi-
lo inferior, tioalquilo inferior, carboxilo que está opcional-
mente esterificado con alquilo inferior o amidado con alquilamino inferior que está eventualmente sustituido por
hidroxilo, ó alquilo inferior que está opcionalmente susti-
tuido por halógeno, hidroxilo, amino, aminoalquilo infe-
rior, acilamino, ó amidino, que está opcionalmente susti-
tuido por alquilo inferior, -C(NRR')=NR" (donde R, R' y R"
son hidrógeno o alquilo inferior), hidroxilo, alcoxi-
lo inferior, tioalquilo inferior, aciloxilo, sulfinilalquilo inferior, sulfonilalquilo inferior, alcoxi-
lo inferior, sulfanilalquilo inferior, cicloalquilalquilo inferior, cicloalquilsulfonilo, hidroxilimino, ó alco-
ximino inferior, que está opcionalmente esterificado ó ami-
dado, alquenilo inferior, oxo, ciano, carbamilo, ó sulfamilo que está opcionalmente sustituido por alquilo inferior,

con la condición de que, si X es un enlace sencillo y R³ es piridinilo, R¹ no es hidrógeno, o metilo:

~~y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.~~

Los compuestos de la presente invención pueden ser utilizados para el tratamiento o prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, incluyendo psicosis, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos y déficits de memoria.

solicitud posterior

Conferencia

CONVENCIONES



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 876176029 2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 63,547
FECHA : OCTUBRE 10 DE 2000

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00077374 00000000 Folios: 200
Fecha (AMD): 2000-10-11 16:15:38
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRAR 411 PRESENTAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
LLCREDIA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BCCOTA	050-00110-6	2622024	10,427,000.00

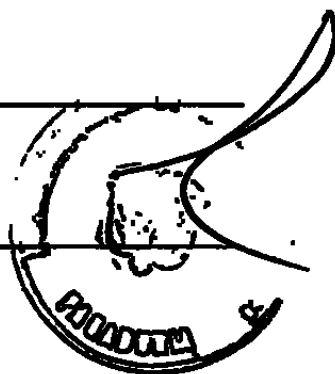
***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01 01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	500,000.00
	TOTAL :	500,000.00

CON: QUINIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

- a) En el Artículo 2 del Tratado de Amistad y Comercio suscrito el 14 de Marzo de 1908 entre Suiza y Colombia, que establece la "Cláusula de la Nación más favorecida".

Suiza, que constituye uno de los países signatarios de la Convención Europea de Patentes vigente desde el 7 de octubre de 1977, convención en virtud de la cual se expiden las Patentes Europeas, es uno de los países respecto de los cuales se ha solicitado la correspondiente patente (Solicitud No. 99120519.6), tal como se desprende del texto de la solicitud en relación con la cual reclamo prioridad.

- b) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidos a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París —el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4.

- c) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el que se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.

- d) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuya prioridad ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.

ANEXO

El documento que acredita la calidad REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE LLOREDA CAMACHO y/o ALFONSO LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 15.256. . En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLOREDA

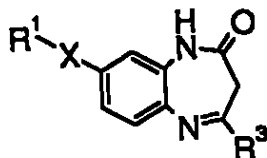
T.P. No. 10.784

CODIGO 231

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general I

5



I

en donde

10 X es un enlace sencillo o un grupo etinodiflo, en donde,
en caso de que X sea un enlace sencillo,

R¹ es hidrógeno; halógeno; nitro; alquilo inferior; halo-
alquilo inferior; alcoxycarbonilo; cicloalquilo inferior,
opcionalmente sustituido con oxígeno; benzoílo, opcional-
15 mente sustituido con alquilo inferior, halo-alquilo infe-
rior, o halógeno; fenilo, opcionalmente sustituido con ha-
lógeno, hidroxilo, alquilo inferior, halo-alquilo inferior,
cicloalquilo inferior, ó alcóxilo inferior, halo-alcóxilo
inferior, ó ciano; estirenilo; feniletilo; naftilo; bifeni-
20 lo; benzofuranilo; ó anillo heterocíclico de 5 ó 6 eslabo-
nes, opcionalmente sustituido con oxo, benziloxi, benzoílo,
metanosulfonilo, bencenosulfonilo, o acetilo;

en caso de que X sea un grupo etinodiflo,

R¹ es hidrógeno; alquilo inferior, opcionalmente sustituido
25 con hidroxilo; halo-alquilo inferior; cicloalquilo infe-
rior, opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquilo infe-
rior, halo-alquilo inferior, alcóxilo inferior, halo-
alcóxilo inferior, o halógeno; cicloalquenilo inferior,

opcionalmente sustituido con alquilo inferior, halo-alquilo inferior, alcoxilo inferior, halo-alcoxilo inferior, halógeno, ó oxo; alquenilo inferior; fenilo, opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo inferior, halo-alquilo inferior, cicloalquilo inferior, alcoxilo inferior, halo; anillo heterocíclico de 5 ó 6 eslabones,, opcionalmente sustituido con alquilo inferior, halógeno, oxo, benziloxilo, benzoílo, metanosulfonilo, bencenosulfonilo, acetilo, pivaloílo, tert.butoxicarbonilo, ó tert.butilcarbonilo; ó benzofuranilo;

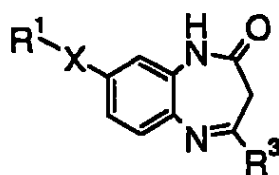
R³ es fenilo; piridina; tiofenilo o tiazolilo, que están opcionalmente sustituidos con halógeno, ciano, nitro, azido, hidroxilo, carboxilo, morfolin-4-carbonilo, carbamoílo, tiocarbamoílo, N-hidroxicarbamoílo, trimetilsililetinilo, o de alquilo inferior, alquinilo inferior, alcoxilo inferior, halo-alquilo inferior, 4-alquilo inferior-piperazin-1-carbonilo, aminoalquilcarbonilo inferior, que están opcionalmente sustituidos por amino, aminoalquilo inferior, acilamino, oxo, hidroxilo; alcoxilo inferior, tioalquilo inferior, o carboxilo que está opcionalmente esterificado ó amidado; ó un heterociclo aromático de 5 eslabones que está opcionalmente sustituido por amino, aminoalquilo inferior, acilamino, oxo, hidroxilo, alcoxilo inferior, tioalquilo inferior, carboxilo que está opcionalmente esterificado con alquilo inferior o amidado con alquilamino inferior que está eventualmente sustituido por hidroxilo, ó alquilo inferior que está opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, amino, aminoalquilo infe-

rior, acilamino, ó amidino, que está opcionalmente sustituido por alquilo inferior, $-C(NRR')=NR''$ (donde R, R' y R'' son hidrógeno o alquilo inferior), hidroxilo, alcoxilo inferior, tioalquilo inferior, aciloxilo, sulfinilalquilo inferior, sulfonilalquilo inferior, alcoxilo inferior sulfanilalquilo inferior, sulfanilalquilo inferior, cicloalquilsulfinilo, cicloalquilsulfonilo, hidroxiimino, ó alcoximino inferior, que está opcionalmente esterificado ó amidado, alquenilo inferior, oxo, ciano, carbamoíloxilo, ó sulfamoílo que está opcionalmente sustituido por alquilo inferior,

con la condición de que, si X es un enlace sencillo y R' es piridinilo, R' no es hidrógeno, o metilo; y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la presente invención pueden ser utilizados para el tratamiento o prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, incluyendo psicosis, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos y déficits de memoria.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general I



I

en donde

X es un enlace sencillo o un grupo etinodifilo, en donde,

10 en caso de que X sea un enlace sencillo,

R¹ es hidrógeno; halógeno; nitro; alquilo inferior; halo-
alquilo inferior; alcoxycarbonilo; cicloalquilo inferior,
opcionalmente sustituido con oxígeno; benzoilo, opcional-
mente sustituido con alquilo inferior, halo-alquilo infe-
rior, o halógeno; fenilo, opcionalmente sustituido con ha-
lógeno, hidroxilo, alquilo inferior, halo-alquilo inferior,
cicloalquilo inferior, ó alcóxilo inferior, halo-alcóxilo
inferior, ó ciano; estirenilo; feniletilo; naftilo; bifeni-
lo; benzofuranilo; ó anillo heterocíclico de 5 ó 6 eslabo-
nes, opcionalmente sustituido con oxo, benziloxi, benzoilo,
metanosulfonilo, bencenosulfonilo, o acetilo;

en caso de que X sea un grupo etinodifilo,

R¹ es hidrógeno; alquilo inferior, opcionalmente sustituido
con hidroxilo; halo-alquilo inferior; cicloalquilo infe-
rior, opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquilo infe-
rior, halo-alquilo inferior, alcóxilo inferior, halo-
alcóxilo inferior, o halógeno; cicloalqueno inferior,
opcionalmente sustituido con alquilo inferior, halo-alquilo

inferior, alcoxilo inferior, halo-alcxilo inferior, halógeno, ó oxo; alqueno inferior; fenilo, opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo inferior, halo-alquilo inferior, cicloalquilo inferior, -alcxilo inferior, halo; anillo heterocíclico de 5 ó 6 eslabones,, opcionalmente sustituido con alquilo inferior, halógeno, oxo, benziloxilo, benzofilo, metanosulfonilo, bencenosulfonilo, acetilo, pivaloilo, tert.butoxicarbonilo, ó tert.butilcarbonilo; ó benzofuranilo;

10 R' es fenilo; piridina; tiofenilo o tiazolilo, que están opcionalmente sustituidos con halógeno, ciano, nitro, azido, hidroxilo, carboxilo, morfolin-4-carbonilo, carbamofilo, tiocarbamofilo, N-hidroxycarbamofilo, trimetilsililetinilo, o de alquilo inferior, alquinilo inferior, alcxilo inferior, halo-alquilo inferior, 4-alquilo inferior-piperazin-1-carbonilo, aminoalquilcarbonilo inferior, que están opcionalmente sustituidos por amino, aminoalquilo inferior, acilamino, oxo, hidroxilo; alcxilo inferior, tioalquilo inferior, o carboxilo que está opcionalmente

15 esterificado ó amidado; ó un heterociclo aromático de 5 eslabones que está opcionalmente sustituido por amino, aminoalquilo inferior, acilamino, oxo, hidroxilo, alcxilo inferior, tioalquilo inferior, carboxilo que está opcionalmente esterificado con alquilo inferior o amidado con al-

20 quilamino inferior que está eventualmente sustituido por hidroxilo, ó alquilo inferior que está opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, amino, aminoalquilo inferior, acilamino, ó amidino, que está opcionalmente susti-

25

tuido por alquilo inferior, $-C(NRR')=NR''$ (donde R, R' y R'' son hidrógeno o alquilo inferior), hidroxilo, alcoxilo inferior, tioalquilo inferior, aciloxilo, sulfinilalquilo inferior, sulfonilalquilo inferior, alcoxilo inferior sulfanilalquilo inferior, sulfanilalquilo inferior, cicloalquilsulfinilo, cicloalquilsulfonilo, hidroximino, ó alcoximino inferior, que está opcionalmente esterificado ó amidado, alquenilo inferior, oxo, ciano, carbamoíloxilo, ó sulfamoílo que está opcionalmente sustituido por alquilo inferior,

con la condición de que, si X es un enlace sencillo y R' es piridinilo, R' no es hidrógeno, o metilo;

y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

15 Se ha encontrado que, sorprendentemente, los compuestos de fórmula general I son antagonistas del receptor de glutamato metabotrópico. Los compuestos de fórmula I se distinguen por sus valiosas propiedades terapéuticas.

En el sistema nervioso central (SNC) la transmisión de estímulos tiene lugar a través de la interacción de un neurotransmisor, que es enviado desde una neurona, con un neuroreceptor.

El ácido L-glutámico, el neurotransmisor más común en el SNC, desempeña un papel crítico en un gran número de procesos fisiológicos. Los receptores de estímulos dependientes de glutamato se dividen en dos grupos principales. El primer grupo principal forma canales iónicos controlados por ligando. Los receptores de glutamato metabotrópicos (mGluR)

11
forman el segundo grupo principal y, además, pertenecen a la familia de los receptores acoplados a proteína G.

Actualmente, se conocen ocho miembros diferentes de estos mGluR y, de éstos, siete tienen subtipos. Sobre la base de

5 parámetros estructurales, las diferentes influencias sobre la síntesis de metabolitos secundarios, y su diferente afinidad por compuestos químicos de bajo peso molecular, estos ocho receptores pueden subdividirse en tres subgrupos: mGluRI y mGluR5 pertenecen al grupo I, mGluR2 y mGluR3 pertenecen al grupo II y mGluR4, mGluR6, mGluR7 y mGluR8 pertenecen al grupo III.

Los ligandos de los receptores de glutamato metabotrópicos pertenecientes al grupo I pueden utilizarse para el tratamiento y la prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos como la psicosis, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos y déficits de memoria.

15 Otras indicaciones tratables en este contexto son la restricción de la función cerebral ocasionada por operaciones de bypass o trasplantes, riego sanguíneo al cerebro insuficiente, lesiones de médula espinal, lesiones en la cabeza, hipoxia causada por gestación, parada cardíaca e hipoglucemia. Otras indicaciones tratables son el dolor crónico y agudo, corea de Huntington, esclerosis amiotrófica lateral (EAL), demencia causada por SIDA, lesiones oculares, retinopatía, parkinsonismo idiopático o parkinsonismo causado por medicamentos así como estados que conduzcan a funciones de deficiencia de glutamato, como p.e. espasmos musculares, convulsiones, migraña, incontinencia urinaria, adicción a

la nicotina, adicción a opiáceos, ansiedad, vómitos, disquinesia y depresiones.

Son objeto de la presente invención los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables per se y
5 como sustancias farmacéuticamente activas, su fabricación, los medicamentos basados en uno o más compuestos según la invención y su producción, así como el uso de los compuestos según la invención en el control y prevención de enfermedades del tipo mencionado antes, y, respectivamente, para
10 la producción de los correspondientes medicamentos.

Los compuestos de fórmula I preferentes son aquellos en que R³ es fenilo sustituido en posición meta por ciano; halógeno; ó imidazolilo, el cual está opcionalmente sustituido por alquilo inferior; ó 1,3-tiazolilo el cual está
15 opcionalmente sustituido por hidroxí-alquilo inferior, carboxilo, o -CO-NH-(CH₂)_nOH; 1,3-oxazolilo; 1,2,3-triazolilo; 1,2,4-triazolilo el cual está opcionalmente sustituido con alquilo inferior; tetrazolilo; o isoxazolilo, que está opcionalmente sustituido por alquilo inferior;

20 Los siguientes son ejemplos de estos compuestos:

3-(4-Oxo-7-feniletinil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-benzonitrilo;

4-(3-Cloro-fenil)-8-feniletinil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona;

25 4-(3-Imidazol-1-il-fenil)-8-feniletinil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona;

3-[7-(4-Fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-benzonitrilo;

- 8-(4-Fluoro-feniletinil)-4-(3-imidazol-1-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona;
- 8-(4-Fluoro-feniletinil)-4-(3-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona;
- 5 8-(4-Fluoro-fenil)-4-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona;
- 8-(4-Fluoro-2-metil-fenil)-4-(3-imidazol-1-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona;
- 8-(4-Fluoro-2-hidroxi-fenil)-4-(3-imidazol-1-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona;
- 10 8-(4-Fluoro-feniletinil)-4-(3-tetrazol-1-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona;
- 8-(2-Fluoro-fenil)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona;
- 15 8-(4-Fluoro-fenil)-4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona;
- 8-(2,4-Difluoro-fenil)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona;
- 8-(2,3-Difluoro-fenil)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona;
- 20 8-(2-Fluoro-fenil)-4-[3-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona;
- Ácido 2-{3-[7-(2-Fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-fenil}tiazol-4-carboxílico;
- 25 Ácido 2-{3-[7-(4-Fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-fenil}-4-metil-tiazol-5-carboxílico (2-hidroxietil)-amida; y
- 4-[3-(4,5-Dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-8-(4-

fluoro-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona;

Los compuestos de fórmula I, en que R³ es tiofenilo, preferentemente tiofen-2-ilo, opcionalmente sustituido con halógeno, ciano; ó piridinilo, preferentemente piridin-4-ilo, 5 opcionalmente sustituida, preferentemente in la posición 2, con halógeno, ó ciano; son también preferentes.

Los siguientes son ejemplos de tales compuestos:

8-(4-Fluoro-feniletinil)-4-(2-imidazol-1-il-piridin-4-il)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona;

- 10 2-[7-(4-Fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-tiofeno-3-carbonitrilo;
4-(4-Oxo-7-feniletinil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4] diazepin-2-il)-piridin-2-carbonitrilo; y
4-[7-(2,4-Difluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-piridin-2-carbonitrilo.
15

Todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están también incluidos aquí.

- El término "alquilo inferior" usado en la presente descripción designa residuos hidrocarbonados saturados de cadena 20 lineal o ramificada de 1-7 átomos de carbono, preferentemente de 1-4 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo y similares.

- El término "alquinilo inferior" usado en la presente descripción designa residuos hidrocarbonados insaturados de 25 cadena lineal o ramificada de 2-7 átomos de carbono, preferentemente de 2-4 átomos de carbono, tales como etinilo, n-propinilo, y similares.

El término "cicloalquilo inferior" usado en la presente

descripción designa residuos hidrocarbonados cíclicos saturados de 3-5 átomos de carbono, preferentemente de 3 átomos de carbono, como el ciclopropilo.

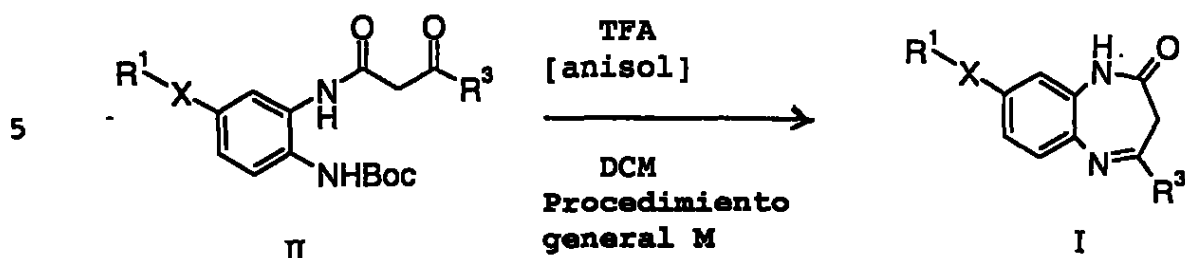
El término "alcoxilo inferior" designa un residuo alquilo inferior, en el sentido de la anterior definición, unido vía un átomo de oxígeno.

El término "halógeno" abarca fluor, cloro, bromo y yodo.

La expresión "anillo heterocíclico de 5 ó 6 eslabones" abarca tiofeno, furano, tiazol, piridina, piridina parcialmente hidratada, por ejemplo 2-piridona, piridina parcialmente hidrogenada, por ejemplo tetrahidropiridina, heterociclos aromáticos de 5 eslabones que contengan hasta 4 heteroátomos seleccionados entre O, S, N, abarcando imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo; pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo; 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-4-ilo, 1,3-tiazol-5-ilo; 1,3-oxazol-2-ilo, 1,3-oxazol-4-ilo, 1,3-oxazol-5-ilo, 1,2-oxazol-3-ilo, 1,2-oxazol-4-ilo, 1,2-oxazol-5-ilo; 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4-triazol-2-ilo; 1,2,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,3-oxadiazol-4-ilo, 1,2,3-oxadiazol-5-ilo; 1,2,4-tiadiazol-2-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 1,2,3-tiadiazol-5-ilo; tetrazol-1-ilo, tetrazol-2-ilo, tetrazol-5-ilo;

Los compuestos de fórmula general I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden fabricarse de acuerdo con los siguientes métodos:

Esquema A



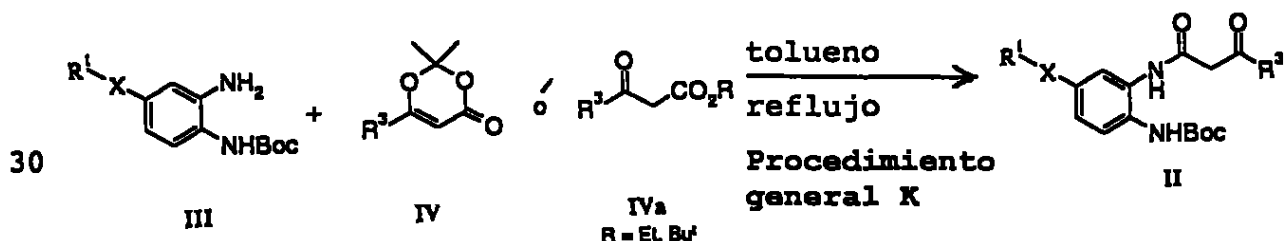
10 Los compuestos de fórmula general I, en que R^1 , R^3 y X son como se ha descrito anteriormente, pueden prepararse según el Esquema A mediante, por ejemplo, la rotura del grupo protector BOC en compuestos de fórmula general II, y la ciclación simultánea del compuesto desprotegido. El paso de

15 desprotección-ciclación puede llevarse a cabo tratando los compuestos de fórmula general II con un ácido de bronsted, como por ejemplo ácido trifluoroacético (TFA), en un disolvente inerte, como por ejemplo diclorometano (DCM). La reacción se lleva a cabo preferentemente a temperaturas

20 entre 0°C y 50°C. Puede ser ventajoso utilizar también anisol ó 1,3-dimetoxibenceno como secuestrante de carbocationes en la mezcla de reacción. Cualquier otro grupo protector de aminas, como p.e. Fmoc ó benciloxicarbonilo (Z), puede ser utilizado alternativamente en lugar del grupo

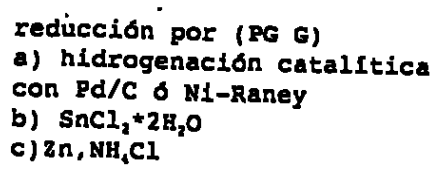
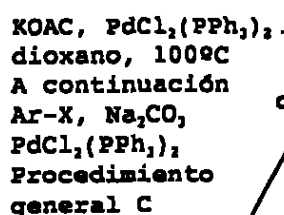
25 BOC.

Esquema B



5

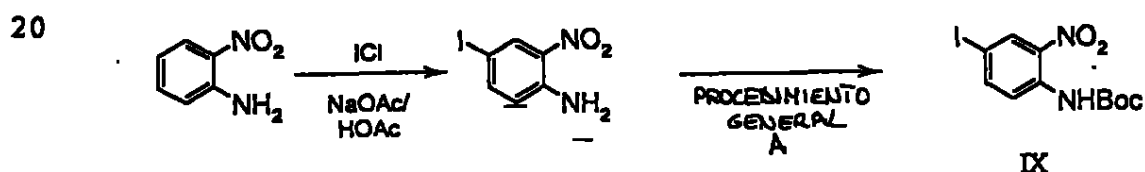
Esquema C



Alternativamente, los compuestos de fórmula general II pueden prepararse también por ejemplo por reacción de un compuesto de fórmula general III con un β-cetoéster (fórmula general IVa) en que R³ es como se ha descrito anteriormente, utilizando las mismas condiciones descritas para la reacción con las dioxinonas.

De acuerdo con el esquema C, los compuestos de fórmula general III, en que R¹ es como se ha descrito anteriormente para los compuestos en que X es un enlace sencillo, pueden prepararse por diferentes rutas a partir del compuesto yodado IX, dependiendo de la naturaleza de R¹. Como se muestra en el esquema C, los pasos claves son las reacciones de acoplamiento de tipo Suzuki y Stille en presencia o ausencia de monóxido de carbono. Las condiciones exactas para los compuestos respectivos pueden encontrarse en la parte experimental.

Esquema D



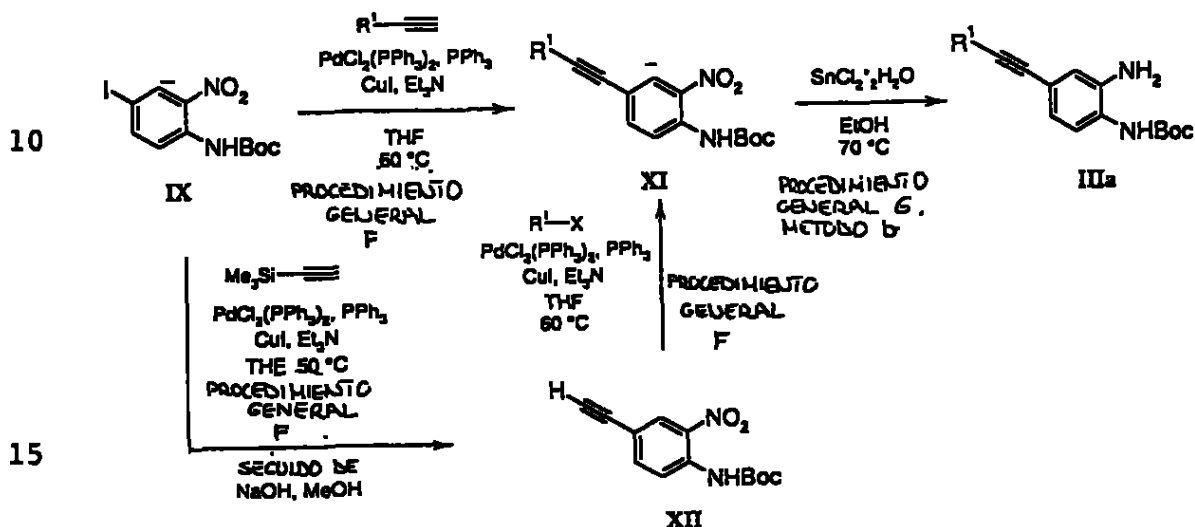
PG A, método a: difosgeno, EtOAc. 77°C; seguido de t-BuOH

PG A, método b: Boc₂O, Cs₂CO₃, 2-butanona, 52°C

25 PG A, método c: i) Boc₂O, DMAP, THF; ii) TFA, DCM, 0°C

De acuerdo con el esquema D, el intermedio clave, el yoduro IX, puede prepararse a partir de la 2-nitroanilina, disponible comercialmente, mediante una secuencia estándar de yodación-protección.

Esquema E



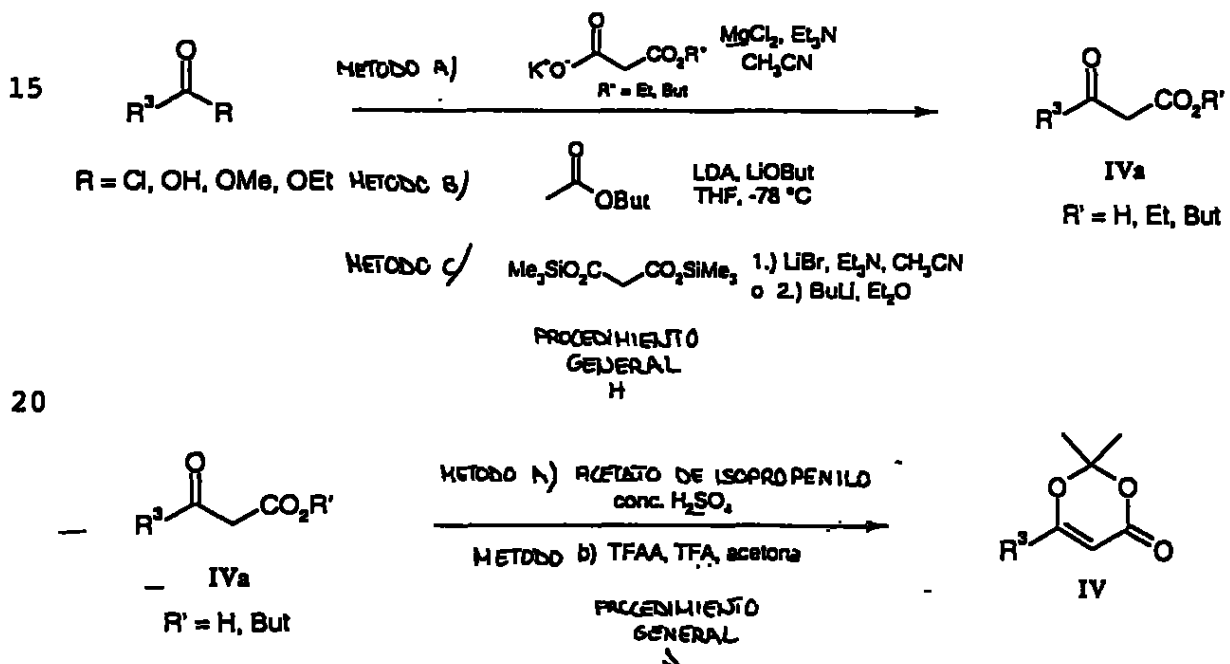
De acuerdo con el esquema E, los compuestos de fórmula general IIIa en que R^1 es como se ha descrito anteriormente para los compuestos en que X es un grupo etinodiflo, pueden prepararse por diferentes rutas a partir del-compuesto yodado IX, dependiendo de la naturaleza de R^1 . Tal como se muestra en el Esquema E, la transformación puede llevarse a cabo por ejemplo

a) uniendo directamente el sustituyente R^1 -alquinodiflo vía un acoplamiento de tipo Sonogashira seguido de la reducción del grupo nitro ó

b) mediante dos acoplamientos de tipo Sonogashira por etapas, en el que se acopla primero trimetilsililacetileno al yoduro IX para proporcionar, tras la desprotección con hidróxido sódico en metanol, el intermedio XII, que puede transformarse a continuación vía un segundo acoplamiento de tipo Sonogashira con el reactivo apropiado R¹-I, R¹-Br, ó R¹-OSO₂CF₃, y la reducción del grupo nitro en los compuestos deseados.

Las condiciones exactas para los compuestos respectivos pueden encontrarse en la parte experimental.

Esquema F

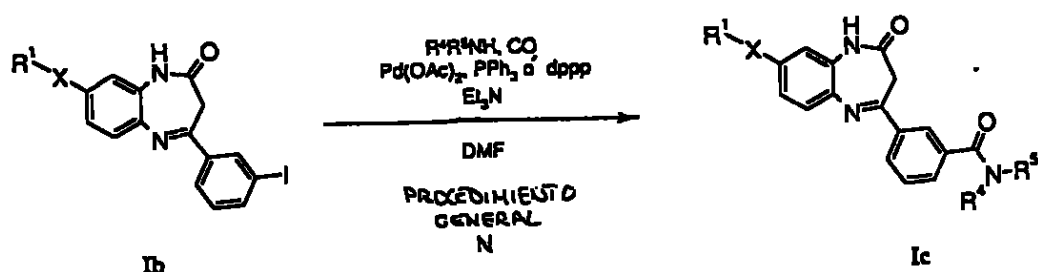


De acuerdo con el Esquema F, los bloques de síntesis dioxinonas y β-cetoésteres de fórmula general IV y IVa pueden

prepararse por métodos conocidos por las personas con experiencia en el campo, a partir de los correspondientes derivados de ácido carboxílico R^1-COR , es decir, ácidos libres, ésteres metílicos o etílicos y cloruros de ácido. Las condiciones exactas para los compuestos respectivos pueden encontrarse en la parte experimental.

Otra ruta sintética para preparar compuestos de fórmula general Ic, en donde R^1 y X tienen el significado descrito anteriormente y R^3 es una fenil-carboxamida de fórmula general $C(O)NR^4R^5$, en que R^4 y R^5 son hidrógeno, alquilo inferior ó R^4 y R^5 forman conjuntamente un residuo morfolino o una N-metil piperazina, se resume en el esquema G:

Esquema G

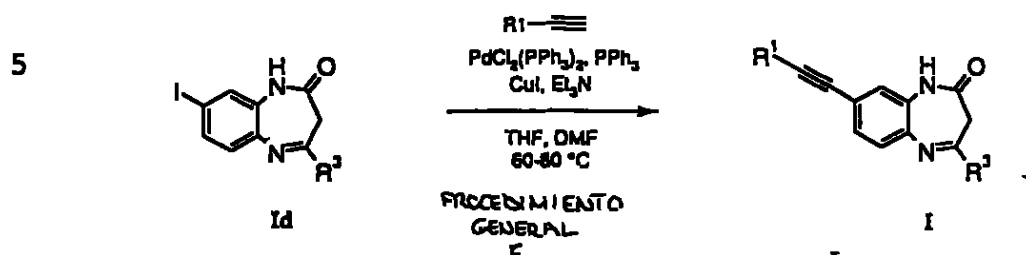


Las condiciones exactas para los compuestos respectivos pueden encontrarse en la parte experimental.

Otra manera adicional de preparar compuestos de fórmula general I es la reacción de 4-aryl-8-yodo-1,3-dihidrobenzo[b][1,4]diazepin-2-onas (Fórmula general Id, Esquema sintético H) con alquinos de fórmula general $R^1-C \equiv C-$, en donde R^1 tiene el significado descrito anteriormente, en un

acoplamiento de Sonogashira.

Esquema R



- 10 Las condiciones exactas para los compuestos respectivos pueden encontrarse en la parte experimental.

Las sales farmacéuticamente aceptables pueden fabricarse fácilmente según métodos conocidos per se y teniendo en cuenta la naturaleza del compuesto a convertir en una sal.

- 15 Los ácidos inorgánicos y orgánicos, como por ejemplo, el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico ó el ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares son adecuados para la formación de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos básicos de fórmula I.

- 25 Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables son antagonistas de los receptores de glutamato metabotrópicos y pueden utilizarse para el tratamiento y la prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, tales como la psicosis, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos y déficits de memoria. Otras

indicaciones tratables son la restricción de la función cerebral ocasionada por operaciones de bypass o trasplantes, riego sanguíneo al cerebro insuficiente, lesiones de médula espinal, lesiones en la cabeza, hipoxia causada por
5 gestación, parada cardíaca e hipoglucemia. Otras indicaciones tratables son el dolor crónico y agudo, corea de Huntington, EAL, demencia causada por SIDA, lesiones oculares, retinopatía, parkinsonismo idiopático o parkinsonismo causado por medicamentos así como estados que conduzcan a funciones de deficiencia de glutamato, como p.e. espasmos musculares, convulsiones, migraña, incontinencia urinaria, adicción a la nicotina, adicción a opiáceos, ansiedad, vómitos, disquinesia y depresión.

Los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente
15 aceptables de los mismos pueden utilizarse como medicamentos, p.e. en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse oralmente, p.e. en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones,
20 emulsiones ó suspensiones. Sin embargo, la administración puede hacerse también por vía rectal, p.e. en forma de supositorios, o por vía parenteral, p.e. de forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente
25 aceptables de los mismos pueden procesarse con vehículos farmacéuticamente inertes, inorgánicos u orgánicos, para la producción de preparaciones farmacéuticas. Como vehículos para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsu-

las de gelatina duras, pueden utilizarse, por ejemplo, lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales y similares. Para las cápsulas de gelatina blandas, son vehículos adecuados, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos y similares; sin embargo, dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa, no se requieren vehículos en el caso de las cápsulas de gelatina blandas. Para la producción de soluciones y jarabes, son vehículos adecuados, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa y similares. Pueden utilizarse adyuvantes, tales como alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales y similares, para las soluciones acuosas inyectables de sales solubles en agua de los compuestos de fórmula I, pero como norma no son necesarios. Son vehículos adecuados para los supositorios, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos y similares.

Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsificantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Pueden contener también otras sustancias de valor terapéutico.

Como se ha mencionado anteriormente, los medicamentos que contienen uno o más compuestos de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y un excipiente terapéuticamente inerte, son también un objeto de la presente

invención, así como un proceso para la producción de tales medicamentos que comprende incorporar uno o más compuestos de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y, si se desea, una o más sustancias de valor terapéutico, en una forma de dosificación galénica junto con uno o más vehículos terapéuticamente inertes.

La dosificación pueden variar entre amplios límites y serán, por supuesto, ajustadas a los requerimientos individuales de cada caso particular. En general, la dosificación efectiva para administración oral o parenteral está entre 0,01-20 mg/kg/día, siendo preferida una dosificación de 0,1-10 mg/kg/día para todas las indicaciones descritas. De acuerdo con esto, la dosis diaria para un ser humano adulto de 70 kg de peso está entre 0,7 1400 mg por día, preferentemente entre 7 y 700 mg por día.

La presente invención se refiere también al uso de compuestos de fórmula I y de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para la producción de medicamentos, especialmente para el control y prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos del tipo antes mencionado.

Los compuestos de la presente invención son antagonistas de receptores mGlu del grupo II, tal como se ha determinado utilizando el ensayo descrito por Cartmell et al. (Br. J. Pharmacol. 1998, 123(3), 497-504).

Los compuestos muestran actividades, medidas en el ensayo que se describe posteriormente, de 50 μ M o menores, típicamente 3 μ M o menores, e idealmente de 0,5 μ M o menores. En la tabla siguiente se describen algunos valores específicos

de pKi de compuestos preferidos

Compuesto	Ki mGlu2 (μM)
3-(7-Yodo-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-benzonitrilo	0,017
4-(3-Cloro-fenil)-8-feniletinil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,040
4-(3-Imidazol-1-il-fenil)-8-feniletinil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,006
3-[7-(4-Fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-benzonitrilo	0,055
8-(4-Fluoro-feniletinil)-4-(3-imidazol-1-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,004
8-(4-Fluoro-feniletinil)-4-(3-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,049
8-(4-Fluoro-feniletinil)-4-(2-imidazol-1-il-piridina-4-il)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,004
8-(4-Fluoro-fenil)-4-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,016
8-(4-Fluoro-2-metil-fenil)-4-(3-imidazol-1-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,050
8-(4-Fluoro-2-hidroxi-fenil)-4-(3-imidazol-1-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,170

2-[7-(4-Fluor -fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-tiofeno-3-carbonitrilo	0,250
8-(4-Fluoro-feniletinil)-4-(3-tetrazol-1-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,036
4-(4-Oxo-7-feniletinil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-piridin-2-carbonitrilo	0,039
4-[7-(2,4-Difluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-piridin-2-carbonitrilo	0,026
8-(2-Fluoro-fenil)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,008
8-(4-Fluoro-fenil)-4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,289
8-(2,4-Difluoro-fenil)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,010
8-(2-Fluoro-fenil)-4-(2-imidazol-1-il-tiazol-4-il)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,298
8-(2,3-Difluoro-fenil)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,013
8-(2-Fluoro-fenil)-4-[3-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,016
ácido 2-{3-[7-(2-Fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-di-	0,016

hidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-fenil}- tiazol-4-carboxílico	
ácido 2-{3-[7-(4-Fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-di- hidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-fenil}-4- metil-tiazol-5-carboxílico (2-hidroxi-etil)- amida	0,049
4-[3-(4,5-Dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)- fenil]-8-(4-fluoro-fenil)-1,3-dihidro- benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,108 - -

Unión de [³H]-LY354740 a las membranas celulares de células CHO transfectadas con mGlu2.

Transfección y cultivo celular

- 5 El cDNA que codifica la proteína receptora mGlu2 en pBluescript II se obtuvo del Prof. S. Nakanishi (Kyoto, Japón), y se subclonó en el vector de expresión eucariota pcDNA I-amp de Invitrogen (NV Leek, Holanda). Esta construcción en el vector (pcDlmGR2) se co-transfectó en células CHO con un
- 10 plásmido psvNeo, que codifica el gen de la resistencia a neomicina, mediante un método del fosfato cálcico modificado descrito por Chen & Okayama (1988). Las células se mantuvieron en medio de Eagle modificado según Dulbecco con L-glutamina reducida (concentración final 2mM) y suero fetal
- 15 bovino dializado al 10% de Gibco BRL (Basilea, Suiza). Se llevó a cabo una selección en presencia de G-418 (1000 µg/ml final). Los clones se identificaron mediante transcripción inversa de 5pg de RNA total, seguida de PCR utilizando los cebadores específicos del receptor mGlu2 5'-

atcactcrcttgggtttctggcactg-3' y 5'-
agcatcactgtaggtggcataggagc-3' en 60mM Tris HCl (pH 10),
15mM (NH₄)₂SO₄, 2 mM MgCl₂,, 25 unidades/ml Polimerasa de
- Taq, con 30 ciclos de hibridación a 60°C durante 1 min.,
5 extensión a 72°C durante 30s, y 1 min. de desnaturaliza-
ción a 95°C.

Preparación de membrana -

Las células, cultivadas como se ha descrito, se reco-
gieron y se lavaron tres veces con PBS frío y se congelaron
10 a -80°C. El pellet se resuspendió en tampón 20 mM HEPES-
NaOH frío conteniendo 10 mM EDTA (pH 7.4), y se homogenei-
zaron con un politrón (Kinematica, AG, Littau, Suiza) du-
rante 10s a 10000 rpm. Después de centrifugar durante 30
min. a 4°C, se lavó el pellet una vez con el mismo tampón,
15 y una vez con tampón 20 mM HEPES-NaOH frío conteniendo 0,1
mM EDTA (pH 7.4). El contenido de proteína se determinó
utilizando el método de Pierce(Socochim, Lausanne, Suiza)
utilizando albúmina de suero bovino como patrón.

Unión con [³H]-LY354740

20 Después de dejar descongelar, las membranas se resus-
pendieron en tampón 50 mM Tris-HCl frío conteniendo 2 mM
MgCl₂ y 2 mM CaCl₂, (pH 7) (tampón de unión). La concentra-
ción final de membranas en los ensayos era de 25 µg de pro-
teína/ml. Los experimentos de inhibición se llevaron a
25 cabo con membranas incubadas con 10 nM [³H]-LY354740 a tem-
peratura ambiente, durante 1 hora, en presencia de varias
concentraciones del compuesto a ensayar. Después de la
incubación, las membranas se filtraron sobre filtros de

fibra de vidrio Whatmann GF/C y se lavaron 5 veces con tampón de unión frío. Se midió la unión no específica en presencia de 10 μ M DCG IV (TOCRIS No. 0975). Después de transferir los filtros a viales de que contenían 10 ml de fluido de centelleo Ultima-gold (Packard, Ztirich, Suiza), se midió la radioactividad por centelleo líquido en un contador Tri-Carb 2500 TR (Packard, Ztirich, Suiza).

Análisis de los datos

Las curvas de inhibición se ajustaron a una ecuación logística de cuatro parámetros, proporcionando los valores de IC50 y los coeficientes de Hill

EJEMPLOS

Procedimiento general A (Esquema sintético D):

15 Preparación de del ácido (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico tert.-butil éster a partir de 4-yodo-2-nitroanilinas.

Método a

A una disolución de difosgeno (4,1 mL, 34,1 mmol) en EtOAc (40 mL) a 0°C, se añadió una disolución de la 4-yodo-2-nitroanilina (45,5 mmol) en EtOAc (200-500 mL), y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. El disolvente se eliminó a vacío para dejando un sólido marrón, que se trituró con hexano caliente (200 mL). Se filtró el material sólido y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el 4-yodo-2-nitrofenilisocianato puro en forma de sólido amarillo. Este material se calentó a reflujo en una mezcla de tert.-BuOH en exceso en CH₂Cl₂ durante 2,5 h. La eliminación del disolvente proporcionó un sólido naranja que se purifi-

có por cromatografía en columna de gel de sílice con hexano/EtOAc para dar el ácido (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico tert.-butil éster en forma de sólido amarillo.

Método b

5 A una mezcla de 4-yodo-2-nitroanilina (142 mmol) y carbonato de cesio (55,5 g, 170 mmol) en 2-butanona (740 mL) se añadió gota a gota una disolución de Boc_2O (37,8 g, 173 mmol) en 2-butanona (170 mL) y la mezcla resultante se agitó a 52°C durante 26 h. Se eliminó el disolvente a vacío, y se
10 trató el residuo con una mezcla de H_2O (240 mL) y MeOH (240 mL) y se extrajo con hexano (3 x 500 mL). Las fases de hexano combinadas se lavaron con salmuera (200 mL) y todas las fases acuosas se extrajeron de nuevo con hexano (300 mL). Las fases de hexano combinadas se secaron sobre MgSO_4 ,
15 se filtró y se eliminó el disolvente a vacío para dar un sólido naranja, que se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice con hexano/EtOAc para dar el ácido (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico tert.-butil éster en forma de sólido amarillo.

20 Método c

A una disolución de 4-yodo-2-nitroanilina (550 mmol) y DMAP (1,22 g, 10 mmol) en THF (1000 mL) a 23°C se añadió gota a gota durante 70 min una disolución de Boc_2O (246 g, 1128 mmol) en THF (500 mL) y se prosiguió la agitación a 23°C
25 durante 75 min. Toda la mezcla se evaporó a sequedad y se secó a alto vacío para dar un sólido marrón oscuro (253,59 g). Este material se disolvió en DCM (1100 mL), se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota TFA (84 mL, 1100 mmol). La

mezcla se agitó a 0°C durante 2 h, se vertió sobre sol. sat. de NaHCO₃ enfriada con hielo, se extrajo con DCM, se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. La eliminación del disolvente a vacío proporcionó un sólido marrón oscuro
5 (199.71 g) que se mezcló con gel de sílice y se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice con hexano/EtOAc para dar el ácido (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico tert.-butil éster en forma de sólido amarillo.

Ejemplo A1

10 Ácido (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico tert.-butil éster.

El isocianato se preparó a partir de 4-yodo-2-nitroanilina (12,0 g, 45,5 mmol; preparada a partir de 2-nitroanilina según Wilson, J. Gerald; Hunt, Frederick C. Aust. J. Chem. 1983, 36, 2317-25; CAS-NO.[20691-72-9]) con difosgeno (4,1
15 mL, 34,1 mmol) en EtOAc (250 mL), seguido de tratamiento con tert.-BuOH(12 mL) en CH₂Cl₂(60 mL) de acuerdo con el procedimiento general A (método a). Se obtuvo en forma de sólido amarillo (8,23 g, 82%)

MS (EI) 390 (M⁺); p.f. 92-94 °C.

20 Ejemplo A2

Ácido (4-Isopropil-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butil éster.

Preparado a partir de 4-isopropil-2-nitroanilina (CAS-No. [63649-64-9]) por reacción con Boc₂O y cantidad catalítica
25 de DMAP en THF, seguido de tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedimiento general A (método c). Obtenido como un aceite amarillo (14,1 g).

MS (EI) 280 (M⁺).

Ejemplo A3

Ácido (4-Ciclopropil-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butyl éster.

Preparado a partir de 4-ciclopropil-2-nitro-fenilamina preparada a partir de nitración de N-(4ciclopropil-fenil)-acetamida (CAS-No. [63649-64-9] con 65% HNO₃ en Ac₂O y subsiguiente saponificación con 6N NaOH-en dioxano en reflujo) por reacción con Boc₂O y cantidad catalítica de DMAP en THF, seguido de tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedimiento general A (método c). Obtenido como un líquido naranja (2,33 g).

MS (EI) 278 (M⁺).

Procedimiento general B (Esquema de síntesis C)

Preparación de terc-butyl ésteres del ácido (4-aril-2-nitro-fenil)-carbámico mediante acoplamiento de Suzuki directo de ácido (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butyl éster con ácidos arilbóricos.

Una mezcla del ácido (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butyl éster (3,0 mmol), el ácido arilbórico (4,5 mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (2 mol%) se sometió a reflujo en 1,4-dioxano (25 ml) y solución 2M de Na₂CO₃ (7,5 ml) [o alternativamente con solución 1M de NaHCO₃ (7,5 ml), LiCl (6,0 mmol) y (Ph₃P)₂Pd (3 mol%) en DME (30 ml); también posible con Et₃N (9,0 mmol), Pd(OAc)₂ (3 mol%), PPh₃ (6 mol%) en DMF (10 ml) a 100 °C] hasta que se produjo la conversión completa del yoduro. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, se añadieron H₂O (25 ml) y el producto se extrajo con éter o EtOAc (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lava-

ron con solución salina (50 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 . La eliminación del solvente dejó un residuo marrón, el cual se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con ciclohexano/éter o ciclohexano/EtOAc para rendir el compuesto del título.

Ejemplo B1

Ácido (4'-Metoxi-3-nitro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butyl éster.

Preparado a partir de ácido (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo A1) y ácido 4-metoxifenilbórico de conformidad con el procedimiento general B. Obtenido como un sólido amarillo (637 mg).

MS (ISN) 343 [(M-H)⁻]; p.f. 107-109 °C.

Ejemplo B2

Ácido (2-Nitro-4-tiofen-3-il-fenil)-carbámico terc-butyl éster.

Preparado a partir de ácido (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo A1) y ácido 3-tiofenobórico de conformidad con el procedimiento general B. Obtenido como un sólido amarillo (326 mg).

MS (ISN) 319 [(M-H)⁻].

Ejemplo B3

Ácido (4-Furan-2-il-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butyl éster.

Preparado a partir de ácido (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo A1) y ácido furan-2-bórico de conformidad con el procedimiento general B. Obtenido como un sólido color naranja (282 mg).

MS (EI) 304 (M⁺); p.f. 169-172 °C.

Ejemplo B4

Ácido (4'-Etil-3-nitro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster

- 5 Preparado a partir de ácido (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo A1) y ácido 4-etilbenceno bórico de conformidad con el procedimiento general B. Obtenido como un sólido color naranja (689 mg).

MS (EI) 343 [(M+H)⁺]; p.f. 94-99 °C.

10 Ejemplo B5

Ácido (3-Nitro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster.

- Preparado a partir de ácido (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo A1) (994 mg, 2,73 mmol) y ácido fenil bórico (576 mg, 3,00 mmol) de conformidad con
15 el procedimiento general B. Obtenido como un sólido amarillo brillante (800 mg).

MS (EI) 314 (M⁺); p.f. 119-121 °C.

Ejemplo B6

Ácido (4-Furan-3-il-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butil
20 éster.

- Preparado a partir de ácido (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo A1) y ácido furan-3-bórico de conformidad con el procedimiento general B. Obtenido como un sólido color naranja (855 mg).

- 25 MS (ISP) 322 [(M⁺NH₄)⁺] y 327 [(M⁺Na)⁺]; p.f. 105-110 °C.

Ejemplo B7

Ácido (4-Naftalen-1-il-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butil éster.

Preparado a partir de ácido (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo A1) y ácido 1-naftilbórico de conformidad con el procedimiento general B. Obtenido como una espuma amarilla (1,0 g)

5 MS (ISN) 363 $[(M-H)^-]$; p.f. 60-66 °C.

Ejemplo B8

- Ácido (3'-Metoxi-3-nitro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butyl éster.

10 Preparado a partir de ácido (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo A1) y ácido 3-metoxifenilbórico de conformidad con el procedimiento general B. Obtenido como un sólido color naranja (818 mg).

MS (ISP) 345 $[(M+H)^+]$, 362 $[(M^+NH_4)^+]$ y 367 $[(M^+Na)^+]$; p.f. 104-107 °C.

15 Ejemplo B9

Ácido (3-Nitro-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-il)-carbámico terc-butyl éster.

20 Preparado a partir de ácido (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo A1) y ácido 4-(trifluorometoxi)benceno bórico de conformidad con el procedimiento general B. Obtenido como un sólido color naranja (569 mg).

MS (ISN) 397 $[(M-H)^-]$; p.f. 145-147 °C.

Ejemplo B10

25 Ácido (2'-Fluoro-3-nitro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butyl éster.

Preparado a partir de ácido (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo A1) y ácido 2-

fluorobenceno bórico de conformidad con el procedimiento general B. Obtenido como un sólido amarillo (1,48 g).

MS (ISN) 331 [(M-H)⁻]; p.f. 131-133 °C.

Ejemplo B11

- 5 Ácido (3'-Fluoro-3-nitro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster.

Preparado a partir de ácido (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo A1) y ácido 3-fluorobenceno bórico de conformidad con el procedimiento

- 10 general B. Obtenido como un sólido amarillo (3,87 g).

MS (ISN) 331 [(M-H)⁻]; p.f. 93-96 °C.

Ejemplo B12

Ácido (4'-Fluoro-3-nitro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster.

- 15 Preparado a partir de ácido (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo A1) y ácido 4-fluorobenceno bórico de conformidad con el procedimiento general B. Obtenido como un sólido amarillo (1,08 g).

MS (ISN) 331 [(M-H)⁻]; p.f. 155-167 °C.

20 Ejemplo B13

Ácido (4'-Fluoro-2'-metil-3-nitro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster.

Preparado a partir de ácido (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo A1) y ácido 4-fluoro-2-

- 25 metilbencenobórico [CAS-no. 139911-29-8; preparado a partir de 2-bromo

5-fluorotolueno por reacción con n-BuLi a -78 °C seguido de tratamiento con B(OMe), y subsiguiente hidrólisis] de con-

formidad con el procedimiento general B. Obtenido como un sólido amarillo (1,71 g).

MS (EI) 346 (M^+).

Ejemplo B14

5 Ácido (4'-Fluoro-2'-metoximetoxi-3-nitro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster.

-Preparado a partir de ácido (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo A1) y ácido 4-fluoro-2-metoximetoxibenceno bórico [preparado a partir de 1-bromo-
10 4-fluoro-2(metoximetoxi)benceno (CAS-no. 162269-78-5) por reacción con n-BuLi a -78 °C seguido de tratamiento con B(OMe), y subsiguiente hidrólisis] de conformidad con el procedimiento general B. Obtenido como un sólido amarillo (0,96 g).

15 MS (EI) 392 (M^+).

Ejemplo B15

Ácido (2',4'-Difluoro-3-nitro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster.

Preparado a partir de ácido (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo A1) y ácido 2,4-difluorobenceno bórico de conformidad con el procedimiento general B. Obtenido como un sólido amarillo (3,26 g).

MS (ISN) 349 [$(M-H)^-$].

Ejemplo B16

25 Ácido (2'-Fluoro-6'-metoxi-3-nitro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster.

Preparado a partir de ácido (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo A1) y ácido 2-fluoro-6-

metoxibenceno bórico de conformidad con el procedimiento general B. Obtenido como un sólido amarillo (0,95 g).

MS (ISN) 361 [(M-H)⁻]; p.f. 65-68 °C.

Ejemplo B17

- 5 Ácido (2',5'-Difluoro-3-nitro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster.

Preparado a partir de ácido (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo A1) y ácido 2,5-difluorobenceno bórico de conformidad con el procedimiento

- 10 general B. Obtenido como un sólido amarillo (2,85 g).

MS (ISN) 349 [(M-H)⁻]; p.f. 104 °C.

Ejemplo B18

Ácido (4-Benzofuran-2-il-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butil éster.

- 15 Preparado a partir de ácido (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo A1) y ácido benzo[b]-furan-2-bórico de conformidad con el procedimiento general B. Obtenido como un sólido color naranja (711 mg).

MS (EI) 354 (M⁺); p.f. 175-177 °C.

- 20 Ejemplo B19

Ácido (2',3'-Difluoro-3-nitro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster.

Preparado a partir de ácido (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo A1) (3,64 g, 10 mmol) y

25 ácido 2,3-difluorobenceno bórico (2,35 g, 14,9 mmol) de conformidad con el procedimiento general B. Obtenido como un sólido amarillo (3,22 g).

MS (ISN) 349 [(M-H)⁻]; p.f. 93 °C.

Procedimiento general C (Esquema de síntesis C)

Preparación de ácido (4-aril-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butyl ésteres mediante Acoplamiento de Suzuki de ácido (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butyl ésteres con
5 bis(pinacolato)diboro y subsiguiente reacción con haluros de arilo

Una mezcla del ácido (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butyl éster (2,0 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,2 mmol), KOAc (6 0 mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (3 mol%) en 1,4dioxano (25 ml)
10 se agitó a 100 °C hasta que se comprobó mediante cromatografía en capa fina la conversión completa del yoduro [cf. Tetr. Lett. 1997, 38, 3841-3844]. Después de la adición del haluro de arilo (4,0 mmol), Pda2(PPh₃)₂ (3 mol%) y solución 2M de Na₂CO₃ (7,5 ml) la mezcla se agitó a 100 °C hasta que
15 se comprobó mediante cromatografía en capa fina la conversión completa del éster bórico intermediario. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, se añadió H₂O (30 ml) y el producto se extrajo con éter o EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina
20 (100 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄. La eliminación del solvente dejó un residuo marrón, el cual se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con ciclohexano/éter o ciclohexano/EtOAc para rendir el compuesto del título.

Ejemplo C1

25 Ácido (2'-Metoxi-3-nitro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butyl éster.

Preparado a partir de ácido (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo A1), bis-(pina-

colato)diboro y 2-yodoanisol de conformidad con el procedimiento general C. Obtenido como un sólido amarillo (735 mg).

MS (EI) 344 (M')

5 Ejemplo C2

Ácido (4'-Cloro-3-nitro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butyl éster.

Preparado a partir de ácido (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo A1), bis(pinacolato)-diboro y 1-cloro-4-yodobenceno de conformidad con el procedimiento general C. Obtenido como un sólido amarillo (779 mg).

MS (ISN) 347 [(M-H)⁻]; p.f. 150-155 °C (dec.).

Ejemplo C3

15 Ácido (2-Nitro-4-tiofen-2-il-fenil)-carbámico terc-butyl éster.

Preparado a partir de ácido (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo A1), bis(pinacolato)-diboro y 2-yodotiofeno de conformidad con el procedimiento general C. Obtenido como un sólido amarillo (91 mg).

MS (ISN) 319 [(M-H)⁻].

Ejemplo C4

Ácido (4'-Metil-3-nitro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butyl éster.

25 Preparado a partir de ácido (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo A1), bis(pinacolato)-diboro y 4-yodotolueno de conformidad con el procedimiento general C. Obtenido como un sólido color naranja (542 mg).

MS (ISP) 346 $[(M^+NH_4)^+]$ y 367 $[(M^+Na)^+]$; p.f. 105-108 °C.

Ejemplo C5

Ácido (2-Nitro-4-piridin-2-il-fenil)-carbámico terc-butyl éster.

- 5 Preparado a partir de ácido (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo A1), bis(pinacolato)-diboro y 2-bromopiridina de conformidad con el procedimiento general C. Obtenido como un sólido amarillo (407 mg).

10 MS (ISP) 316 $[(M+H)^+]$.

Ejemplo C6

Ácido (3'-Metil-3-nitro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butyl éster.

- 15 Preparado a partir de ácido (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo A1), bis(pinacolato)-diboro y 3-yodotolueno de conformidad con el procedimiento general C. Obtenido como un sólido amarillo (524 mg).

MS (ISP) 346 (M^+) y 674 $[(2M^+NH_4)^+]$; p.f. 83-85 °C.

Ejemplo C7

- 20 Ácido (3',4'-Dicloro-3-nitro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butyl éster.

- Preparado a partir de ácido (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo A1), bis(pinacolato)-diboro y 3,4-dicloro-yodobenceno de conformidad con el procedimiento general C. Obtenido como un sólido amarillo (540 mg).

MS (EI) 382 (M^+) .

Ejemplo C8

Ácido (2'-Cloro-3-nitro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster.

Preparado a partir de ácido (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo A1), bis(pinacolato)-
5 diboro y 1-cloro-2-yodobenceno de conformidad con el procedimiento general C. Obtenido como un aceite amarillo (886 mg).

MS (ISN) 347 [(M-H)⁻].

Ejemplo C9

10 Ácido (2'-Metil-3-nitro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster.

Preparado a partir de ácido (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo A1), bis(pinacolato)-
diboro y 2-yodotolueno de conformidad con el procedimiento
15 general C. Obtenido como un aceite amarillo (755 mg).

MS (ISN) 327 [(M-H)⁺⁻].

Ejemplo C10

Ácido (2-Nitro-4-piridin-3-il-fenil)-carbámico terc-butil éster.

20 Preparado a partir de ácido (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo A1), bis(pinacolato)-
diboro y 3-bromopiridina de conformidad con el procedimiento general C. Obtenido como un sólido amarillo (587 mg).

25 MS (ISP) 316 [(M+H)⁺]; p.f. 107-109 °C.

Ejemplo C11

Ácido (2-Nitro-4-piridin-4-il-fenil)-carbámico terc-butil éster.

Preparado a partir de ácido (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo A1), bis(pinacolato)-diboro y 4-bromopiridina de conformidad con el procedimiento general C. Obtenido como un sólido amarillo (379 mg).

MS (ISP) 316 [(M+H)⁺].

Ejemplo C12

Ácido (3''-Nitro-[1,1';4',1'']terfenil-4''-il)-carbámico terc-butil éster.

10 Preparado a partir de ácido (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo A1), bis(pinacolato)-diboro y 4-bromobifenil de conformidad con el procedimiento general C. Obtenido como un sólido amarillo (1,29 g).

MS (EI) 390 (M⁺).

15 Ejemplo C13

Ácido (4'-Ciano-3-nitro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster.

Preparado a partir de ácido (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo A1), bis(pinacolato)-diboro y 4-bromobenzonitrilo de conformidad con el procedimiento general C. Obtenido como un sólido amarillo (1,38 g).

MS (ISN) 338 [(M-H)⁻].

Procedimiento general D (Esquema de síntesis C)

25 Preparación de ácido (4-aroil-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butil ésteres mediante Acoplamiento de Suzuki carbonilativo de ácido (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butil ésteres con ácidos aril bóricos.

Una mezcla del ácido (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butyl éster (1,0 mmol), ácido aril bórico (1,1 mmol), K_2CO_3 (3,0 mmol) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (3 mol%) en anisol (6 ml) se agitó a 80 °C bajo atmósfera de CO hasta que se comprobó mediante cromatografía en capa fina la conversión completa del yoduro [cf. *Tetr. Lett.* 1993,34, 7595-7598]. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, se añadió H_2O (30 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (50 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 . La eliminación del solvente dejó un residuo amarillo, el cual se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con hexano/EtOAc para rendir el compuesto del título.

Ejemplo D1

15 Ácido (4-Benzoil-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butyl éster
Preparado a partir de ácido (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo A1) (364 mg, 1,0 mmol) y ácido fenilbórico (134 mg, 1,1 mmol) de conformidad con el procedimiento general D. Obtenido como un sólido amarillo (242 mg).

MS (EI) 342 (M^+).

Ejemplo D2

Ácido (2-Nitro-4-tributylestannanilo-fenil)-carbámico terc-butyl éster

25 Una solución de ácido (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo A1) (3,64 g, 10 mmol), hexabutildiestannano (7,5 ml, 15 mmol) y $(Ph_3P)_4Pd$ (116 mg, 0,1 mmol) en tolueno (20 ml) se calentó hasta 60° C durante 5

días [cf. Bull. Cem. Soc. Jpn. 1983, 56,38553856]. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno (150 ml), se lavó con solución de KF acuoso (2 x 50 ml), solución salina y se secó sobre MgSO₄. La eliminación del solvente al vacío dejó un aceite marrón, el cual se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con hexano/éter 49:1 para rendir el ácido (2-nitro-4-tributilestannanilo-fenil)-carbámico terc-butyl éster como un líquido amarillo (3,8 g, 72 %).

MS (EI) 467, 469, 471 [todo (M-butyl)⁺].

10 Procedimiento general E (Esquema de síntesis C)

Preparación de ácido (4-aril-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butyl ésteres o ácido (4-{alquénil-, cicloalquénil-o heterocicloalquénil}-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butyl ésteres mediante acoplamiento de Stille de ácido (2-nitro-4-tributilestannanilo-fenil)-carbámico terc-butyl éster con haluros de arilo o triflatos de vinilo o acoplamiento de Stille de ácido (4-yodo-2-nitrofenil)-carbámico terc-butyl éster con trialquilarilestannanos.

Una mezcla de ácido (2-nitro-4-tributilestannanilo-fenil)-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo D2) (525 mg, 1,0 mmol), haluro de arilo o triflato de vinilo (0,95-6,0 mmol), LiCl anhidro (126 mg, 3,0 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (5 mol%) en DME (3 ml) se agitó a 100 °C bajo atmósfera de argon hasta que se comprobó mediante cromatografía en capa fina la consunción completa del estannano. La reacción se enfrió a 23 °C, se agitó con solución sat. acuosa de KF (5 ml) durante 45 min. se filtró a través de celite, se lavó con éter y el filtrado se secó sobre MgSO₄. La eliminación del solvente al

vacío dejó un aceite marrón, el cual se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con hexano/EtOAc para rendir el compuesto del título.

Ejemplo E1

- 5 Ácido 4-(4-terc-Butoxicarbonilamino-3-nitro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico terc-butil éster.

Preparado a partir de ácido (2-nitro-4-tributilestannanilo-fenil)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo D2) (3,18 g, 6,06 mmol) y ácido 4-trifluorometilsulfonilo-3,6-dihidro-10 2H-piridina-1-carboxílico terc-butil éster (1,99 g, 6,0 mmol) [preparado a partir de Boc-4-piperidona mediante tratamiento con LDA en THF a -78 °C seguido por reacción con N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) de conformidad con Wustrow et al. *Síntesis* 1991, 1993] de conformidad con el
15 procedimiento general E. Obtenido como un sólido color naranja (1,304 g, 52 %).

MS (ISP) 420 [(M+H)⁺], 442 [(M⁺Na)⁺] y 458 [(M⁺K)⁺]; p.f. 85-87 °C.

Ejemplo E2

- 20 Ácido (2-Nitro-4-tiazol-2-il-fenil)-carbámico terc-butil éster.

Preparado a partir de ácido (2-nitro-4-tributilestannanilo-fenil)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo D2) (1,0 g, 1,9 mmol) y 2-bromotiazol (0,56 ml, 6,27 mmol) de conformidad
25 con el procedimiento general E. Obtenido como un sólido amarillo (160 mg).

MS (EI) 321 (M⁺).

Ejemplo E3

Ácido [4-(6-Benziloxi-piridin-3-il)-2-nitro-fenil]-carbámico terc-butil éster.

Preparado a partir de ácido (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo A1) (728 mg, 2,0 mmol) y 2-(fenilmetoxi)-5-(trimetilestannil)-piridina (766 mg, 2,2 mmol) [CAS-No. [188881-22-3], WO 9709311] de conformidad con el procedimiento general E. Obtenido como un sólido amarillo (876 mg).

MS (ISP) 422 [(M+H)⁺]; p.f. 119-122 °C.

10 Procedimiento general F (Esquema de síntesis E):

Preparación de ácido (4-alquinil-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butil ésteres mediante acoplamiento de Sonogashira de ácido (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butil ésteres con compuestos acetilénicos; también acoplamiento de Sonogashira de ácido (4-etinil-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butil ésteres con haluros de arilo; y acoplamiento de Sonogashira de 8-yodo-4-aril-1,3-dibidrobenczo[b][1,4]diazepin-2-onas con compuestos acetilénicos.

Una mezcla del haluro (3,0-4,5 mmol), compuestos acetilénicos (3,0-4,5 mmol), Et₃N (13,5 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (5 mol%) y PPh₃ (2,5 mol%) en THF (12 ml) [con muy poco material insoluble puede añadirse DMF (hasta 12 ml)] se agitó durante 20 min a 23 °C mientras se purgaba con Argon. Se añadieron CuI (1,2 mol%) y la agitación se continuó a 60 °C bajo atmósfera de argon hasta que se comprobó mediante cromatografía en capa fina la conversión completa del componente menor [cf. J. Org. Chem. 1998, 63, 8551]. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, se añadieron 5%

ácido cítrico (50 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución sat. de NaHCO₃ (50 ml) y solución salina (50 ml), seguido de secado sobre MgSO₄. La eliminación del solvente dejó un residuo amarillo, el cual se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con hexano/EtOAc y/o se trituró con hexano o acuoso EtOH para rendir el compuesto del título.

Ejemplo F1

10 Ácido (2-Nitro-4-trimetilsilaniletinil-fenil)-carbámico terc-butil éster.

Preparado a partir de ácido (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo A1) (3,64 g, 10 mmol) y trimetilsililacetileno (4,2 ml, 30 mmol) de conformidad con el procedimiento general F. Obtenido como un aceite verde (3,6 g).

MS (EI) 334 (M⁺).

Ejemplo F2

Ácido (4-Etinil-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butil éster.

20 A una solución de ácido (2-nitro-4-trimetilsilaniletinil-fenil)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo F1) (3,54 g, 10,6 mmol) en MeOH (10 ml) y THF (20 ml) a 0 °C se añadió NaOH 1N (13 ml) y la agitación se continuó a 23 °C durante 30 min. Se vertieron sobre 5% ácido cítrico frío, se extrajeron con EtOAc (300 ml), se lavaron con solución sat. NaHCO₃ y solución salina, se secaron sobre MgSO₄. La eliminación del solvente al vacío dejó a un aceite marrón oscuro, el cual se purificó mediante cromatografía en gel de

sílice con hexano/EtOAc 19:1. Obtenido como un sólido amarillo (2,4 g).

MS (EI) 262 (M⁺); p.f. 102 °C.

Ejemplo F3

5 Ácido (2-Nitro-4-feniletinil-fenil)-carbámico terc-butil éster.

Preparado a partir de ácido (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo A1) (5,64 g, 15 mmol) y fenilacetileno (2,47 ml, 22,5 mmol) de conformidad con el
10 procedimiento general F. Obtenido como un sólido amarillo (4,96 g).

MS (EI) 338 (M⁺); p.f. 146-148°C

Ejemplo F4

15 Ácido (2-Nitro-4-p-toliletinil-fenil)-carbámico terc-butyl éster.

Preparado a partir de ácido (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo A1) (728 mg, 2,0 mmol) y 4-tolilacetileno (349 mg, 3,0 mmol) de conformidad con el
20 procedimiento general F. Obtenido como un sólido amarillo (632 mg).

MS (EI) 352 (M⁺); p.f. 164-165 °C.

Ejemplo F5

[4-(2-Cloro-feniletinil)-2-nitro-fenil]-carbámico ácido
terc-butyl éster

25 Preparado a partir de ácido (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo A1) (1,82 g, 5,0 mmol) y 2-clorofenilacetileno (1,02 g, 7,5 mmol) de conformidad con el procedimiento general F. Obtenido como un sólido

amarillo (1,8 g).

MS (ISN) 371 [(M-H)⁻] y 373 [(M⁺2-H)⁻]; p.f. 152-155 °C.

Ejemplo F6

[4-(4-Cloro-feniletinil)-2-nitro-fenil]-carbámico ácido

5 terc-butil éster.

Preparado a partir de ácido (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo A1) (728 mg, 2,0 mmol)

y 4-clorofenilacetileno (416 mg, 3,0 mmol) de conformidad con el procedimiento general F. Obtenido como un sólido

10 amarillo (658 mg).

MS (EI) 372 (M⁺) y 374 [(M⁺2)⁺]; p.f. 213-218 °C.

Ejemplo F7

Ácido (2-Nitro-4-tiazol-2-iletinil-fenil)-carbámico terc-butil éster.

15 Preparado a partir de ácido (4-etinil-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo F2) (262 mg, 1,00 mmol) y 2-bromotiazol (0,14 ml, 1,50 mmol) de conformidad con el procedimiento general F. Obtenido como un sólido amarillo (215 mg).

20 MS (ISN) 344 [(M-H)⁻]; p.f. 137 °C.

Ejemplo F8

Ácido (2-Nitro-4-piridin-2-iletinil-fenil)-carbámico terc-butil éster.

Preparado a partir de ácido (4-etinil-2-nitro-fenil)-

25 carbámico terc-butil éster (Ejemplo F2) (262 mg, 1,0 mmol) y 2-bromopiridina (0,15 ml, 1,6 mmol) de conformidad con el procedimiento general F. Obtenido como un sólido amarillo (293 mg).

MS (ISP) 340 [(M+H)⁺]; p.f. 142-144 °C.

Ejemplo F9

Ácido [4-(4-Fluoro-feniletinil)-2-nitro-fenil]-carbámico
terc-butil éster.

- 5 Preparado a partir de ácido (4-etinil-2-nitro-fenil)-
carbámico terc-butil éster (Ejemplo F2) (525 mg, 2,0 mmol)
y 1-fluoro-4-yodobenceno (0,35 ml, 3mmol)-de conformidad con
el procedimiento general F. Obtenido como un sólido amar-
illo (793 mg).

- 10 MS (ISN) 355 [(M-H)⁻]; p.f. 157-158 °C.

Ejemplo F10

Ácido [4-(2-Fluoro-feniletinil)-2-nitro-fenil]-carbámico
terc-butil éster.

- 15 Preparado a partir de ácido (4-etinil-2-nitro-fenil)-
carbámico terc-butil éster (Ejemplo F2) (525 mg, 2,0 mmol)
y 2-fluoro-1-yodobenceno (0,35 ml, 3 mmol) de conformidad
con el procedimiento general F. Obtenido como un sólido
amarillo (759 mg).

MS (ISN) 355 [(M-H)⁻]; p.f. 140-142 °C.

- 20 Ejemplo F11

Ácido [4-(2,4-Difluoro-feniletinil)-2-nitro-fenil]-
carbámico terc-butil éster.-

- Preparado a partir de ácido (4-etinil-2-nitro-fenil)-
carbámico terc-butil éster (Ejemplo F2) (525 mg, 2,0 mmol)
25 y 2,4-difluoro-1-yodobenceno (0,36 ml, 3 mmol) de conformi-
dad con el procedimiento general F. Obtenido como un sólido
amarillo (807 mg).

MS (ISN) 373 [(M-H)⁻]; p.f. 134-136 °C.

Ejemplo F12

Ácido [2-Nitro-4-(4-trifluorometoxi-feniletinil)-fenil]-carbámico terc-butil éster.

Preparado a partir de ácido (4-etinil-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo F2) (701 mg, 2,67 mmol) y 1-yodo-4-(trifluorometoxi)benceno (1,0 g, 3,47 mmol) de conformidad con el procedimiento general F. Obtenido como un sólido amarillo (1,10 g).

MS (ISN) 421 [(M-H)⁻]; p.f. 129-131°C.

10 Procedimiento general G (Esquema de síntesis E)

Preparación de terc-butil ésteres de ácido (2-amino-fenil)-carbámico mediante reducción de ácido (2-nitro-fenil)-carbámico terc-butil ésteres; Asimismo preparación de 4-aril-1,3-dihidrobenczo[b] [1,4]diazepin-2-onas mediante reducción y ciclación concomitante de 3-aril-N-(2nitro-fenil)-3-oxo-propionamidas.

Método a: Hidrogenación catalítica

Una mezcla del compuesto nitro (1,0 mmol) en MeOH o EtOH y THF (1:1 a 1:9 ca. 20 ml) y 10% paladio sobre carbono (20 mg) o Raney-Ni (20 mg) se agitó vigorosamente a 23 °C under hidrogen atmosfere hasta que la cromatografía en capa fina indicó la conversión completa. Se filtró el catalizador, se lavó completamente con MeOH o EtOH y THF (1:1), Y el solvente se eliminó al vacío para rendir el compuesto del título, el cual se mantuvo en general puro durante las siguientes transformaciones.

Método b: Reducción con SnCl₂ · 2·H₂O

Una mezcla del compuesto nitro (1,0 mmol) y SnCl₂ · 2H₂O (5,0

mmol) en EtOH (30 ml) se agitó a 70-80 °C bajo atmósfera de argon hasta que la cromatografía en capa fina indicó la conversión completa [cf. *Tetr. Lett.* 1984, 25, 839]. La mezcla de reacción se llevó a pH 8 mediante adición de
5 solución sat. de NaHCO₃ y se extrajeron con EtOAc (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina y se secaron sobre Na₂SO₄. La eliminación del solvente dejó un sólido amarillo, el cual — si era necesario —
podía ser purificado mediante cromatografía en gel de
10 sílice.

Método c: Reducción con Zn y NH₄Cl

A una mezcla del compuesto nitro (1,0 mmol) en solución EtOH/THF/sat. NH₄Cl (1:1:1,30 ml) se añadieron polvo de Zinc (3,0 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C bajo atmósfera de
15 argon hasta que la cromatografía en capa fina indicó la conversión completa. Se realizó la purificación acuosa como se describe con mayor detalle en método b.

Método d: Reducción con Fe y HOAc

A una mezcla del compuesto nitro (1,0 mmol) en THF/H₂O (4:1,
20 10-50 ml) se añadieron Fe en polvo (6,0 mmol), seguido de HOAc (10-12 drops) y la mezcla se agitó a 70 °C bajo atmósfera de argon hasta que la cromatografía en capa fina indicó la conversión completa. Se realizó la purificación acuosa como se describe con mayor detalle en método b.

25 Ejemplo G1

Ácido (2-Amino-4-yodo-fenil)-carbámico terc-butil éster.

Preparado a partir de ácido (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo A1) (2,18 g, 6,0 mmol)

mediante reducción con $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (6,77 g, 30 mmol) de conformidad con el procedimiento general G (método b). Obtenido como un sólido marrón amarillento (2,0 g).

MS (EI) 334 (M^+); p.f. 127-130 °C.

5 Ejemplo G2

Ácido (2-Amino-4-feniletinil-fenil)-carbámico terc-butyl éster

Preparado a partir de ácido (2-nitro-4-feniletinil-fenil)-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo Ph₃) (403 mg, 1,19 mmol)

10 mediante reducción con $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1,34 g, 5,96 mmol) de conformidad con el procedimiento general G (método b). Obtenido como un sólido color naranja (237 mg).

MS (ISP) 309 [$(\text{M}+\text{H})^+$]; p.f. 177-178 °C.

Ejemplo G3

15 Ácido (2-Amino-4-p-toliletinil-fenil)-carbámico terc-butyl éster

Preparado a partir de ácido (2-nitro-4-p-toliletinil-fenil)-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo F4) (640 mg, 1,82 mmol) mediante reducción con $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (2,0 g, 9,1
20 mmol) de conformidad con el procedimiento general G (método b). Obtenido como un sólido beige (569 mg).

MS (ISP) 323 [$(\text{M}+\text{H})^+$]; p.f. 175 °C.

Ejemplo G4

25 Ácido [2-Amino-4-(2-cloro-feniletinil)-fenil]-carbámico terc-butyl éster.

Preparado a partir de ácido (4-(2-cloro-feniletinil)-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo F5) (1,61 g, 4,3 mmol) mediante reducción con $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (5,3 g, 23,5

mmol) de conformidad con el procedimiento general G (método b). Obtenido como un sólido amarillo claro (1,1 g).

MS (EI) 342 (M+) y 344 [(M⁺2)⁺]; p.f. 120-122 °C

Ejemplo G5

5 Ácido (3-Amino-4'-metoxi-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster.

Preparado a partir de ácido (4'-metoxi-3-nitro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo B1) mediante hidrogenación catalítica con Níquel Raney de conformidad con el
10 procedimiento general G (método a). Obtenido como un sólido blanco (77 mg).

MS (ISP) 315 [(M+H)⁺] y 337 [(M⁺Na)⁺].

Ejemplo G6

15 Ácido (2-Amino-4-tiofen-3-il-fenil)-carbámico terc-butil éster.

Preparado a partir de ácido (2-nitro-4-tiofen-3-il-fenil)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo B2) mediante hidrogenación catalítica con Níquel Raney de conformidad con el
20 procedimiento general G (método a). Obtenido como un sólido blanco (278 mg).

MS (ISP) 291 [(M+H)⁺].

Ejemplo G7

Ácido (2-Amino-4-furan-2-il-fenil)-carbámico terc-butil éster.

25 Preparado a partir de ácido (4-furan-2-il-2-nitrofenil)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo B3) mediante hidrogenación catalítica con Níquel Raney de conformidad con el procedimiento general G (método a). Obtenido como un polvo

blanco (212 mg).

MS (EI) 274 (M^+).

Ejemplo G8

Ácido (3-Amino-4'-etil-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil

5 éster.

Preparado a partir de ácido (4'-etil-3-nitro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo B4) mediante hidrogenación catalítica con Níquel Raney de conformidad con el procedimiento general G (método a). Obtenido como un sólido

10 blanco (311 mg).

MS (ISP) 313 [$(M+H)^+$] y 335 [$(M^+Na)^+$].

Ejemplo G9

Ácido (3-Amino-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster.

Preparado a partir de ácido (3-nitro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo B5) (100 mg, 0,32 mmol) mediante hidrogenación catalítica con Pd/C de conformidad con el procedimiento general G (método a). Obtenido como un sólido blanco (85 mg).

MS (ISP) 285 [$(M+H)^+$]; p.f. 137 °C.

20 Ejemplo G10

Ácido (3-Amino-2'-metoxi-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster.

Preparado a partir de ácido (2'-metoxi-3-nitro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo C1) mediante hidrogenación catalítica con Níquel Raney de conformidad con el procedimiento general G (método a). Obtenido como un sólido blanco (169 mg).

MS (ISP) 315 [$(M+H)^+$].

Ejemplo G11

Ácido (2-Amino-4-furan-3-il-fenil)-carbámico terc-butil éster.

Preparado a partir de ácido (4-furan-3-il-2-nitrofenil)-
5 carbámico terc-butil éster (Ejemplo B6) mediante hidrogenación catalítica con Níquel Raney de conformidad con el procedimiento general G (método a). Obtenido como un sólido amarillo claro. (744 mg).

MS- (ISP) 275 $[(M+H)^+]$ y 297 $[(M^+Na)^+]$; p.f. 158-161 °C
10 (dec.).

Ejemplo G12

Ácido (3-Amino-4'-cloro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster.

Preparado a partir de ácido (4'-cloro-3-nitro-bifenil-4-
15 il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo C2) mediante reducción con Zn/NH₄Cl de conformidad con el procedimiento general G (método c). Obtenido como un sólido verde (162 mg).

MS (EI) 318 (M^+).

Ejemplo G13

20 Ácido [2-Amino-4-(4-cloro-feniletinil)-fenil]-carbámico terc-butil éster.

Preparado a partir de ácido (4-(4-cloro-feniletinil)-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo F6) (606 mg, 1,63 mmol) mediante reducción con SnCl₂ 2H₂O (1,83 g, 8,1 mmol) de conformidad con el procedimiento general G
25 (método b). Obtenido como un sólido beige (406 mg).

MS (ISP) 343 $[(M+H)^+]$ y 345 $[(M^+2+H)^+]$; p.f. 170-173 °C.

Ejemplo G14

Ácido (2-Amino-4-naftalen-1-il-fenil)-carbámico terc-butil éster.

Preparado a partir de ácido (4-naftalen-1-il-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo B7) mediante
5 hidrogenación catalítica con Níquel Raney de conformidad con el procedimiento general G (método a). Obtenido como un sólido blanco (226 mg).

MS (EI) 334 (M^+).

Ejemplo G15

10 Ácido (2-Amino-4-tiazol-2-iletinil-fenil)-carbámico terc-butil éster

Preparado a partir de ácido (2-nitro-4-tiazol-2-iletinil-fenil)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo F7) (205 mg, 0,59 mmol) mediante reducción con $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (668 mg, 2,95
15 mmol) de conformidad con el procedimiento general G (método b). Obtenido como un sólido amarillo (108 mg).

MS (ISP) 316 [$(M+H)^+$]; p.f. 182 °C.

Ejemplo G16

20 Ácido (3-Amino-4'-metil-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster.

Preparado a partir de ácido (4'-metil-3-nitro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo C4) mediante hidrogenación catalítica con Pd/C de conformidad con el procedimiento general G (método a). Obtenido como un sólido blanco
25 (125 mg).

MS (ISP) 299 [$(M+H)^+$], 321 [$(M^+Na)^+$] y 337 [$(M^+K)^+$].

Ejemplo G17

Ácido (2-Amino-4-piridin-2-il-fenil)-carbámico terc-butil

éster.

Preparado a partir de ácido (2-nitro-4-piridin-2-il-fenil)-
carbámico terc-butil éster (Ejemplo C5) mediante hidro-
5 genación catalítica con Níquel Raney de conformidad con el
procedimiento general G (método a). Obtenido como un sólido
amarillo claro (339 mg).

MS (ISP) 286 [(M+H)⁺] y 308 [(M⁺Na)⁺].

Ejemplo G18 -

10 Ácido (2-Amino-4-tiofen-2-il-fenil)-carbámico terc-butil
éster.

Preparado a partir de ácido (2-nitro-4-tiofen-2-il-fenil)-
carbámico terc-butil éster (Ejemplo C3) mediante hidro-
genación catalítica con Pd/C de conformidad con el procedi-
miento general G (método a). Obtenido como un polvo beige
15 (151 mg).

MS (ISP) 291 [(M+H)⁺].

Ejemplo G19

Ácido (2-Amino-4-piridin-2-iletinil-fenil)-carbámico terc-
butil éster.

20 Preparado a partir de ácido (2-nitro-4-piridin-2-iletinil-
fenil)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo F8) (262 mg,
0,772 mmol) mediante reducción con SnCl₂ 2H₂O (871 mg, 3,86
mmol) de conformidad con el procedimiento general G (método
b). Obtenido como un sólido amarillo claro (130 mg).

25 MS (EI) 309 (M⁺); p.f. 178 °C.

Ejemplo G20

Ácido (3-Amino-3'-metil-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil
éster.

Preparado a partir de ácido (3'-metil-3-nitro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo C6) mediante hidrogenación catalítica con Níquel Raney de conformidad con el procedimiento general G (método a). Obtenido como un polvo
5 blanco (212 mg).

MS (EI) 298 (M^+).

Ejemplo G21

Ácido (3-Amino-3',4'-dicloro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster.

10 Preparado a partir de ácido (3',4'-dicloro-3-nitro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo C7) mediante hidrogenación catalítica con Níquel Raney de conformidad con el procedimiento general G (método a). Obtenido como un sólido blanco (485 mg).

15 MS (ISP) 353 (M^+); p.f. 168-171 °C.

Ejemplo G22

Ácido (3-Amino-2'-cloro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster.

Preparado a partir de ácido (2'-cloro-3-nitro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo C8) mediante hidrogenación catalítica con Níquel Raney de conformidad con el
20 procedimiento general G (método a). Obtenido como un sólido blanco (180 mg).

MS (ISP) 319 [$(M+H)^+$], 341 [$(M^+Na)^+$] y 357 [$(M^+K)^+$].

25 Ejemplo G23

Ácido (3-Amino-2'-metil-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster.

Preparado a partir de ácido (2'-metil-3-nitro-bifenil-4-

il)-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo C9) mediante hidrogenación catalítica con Níquel Raney de conformidad con el procedimiento general G (método a). Obtenido como un polvo blanco (281 mg).

5 MS (ISP) 299 [(M+H)⁺], 321 [(M⁺Na)⁺] y 337 [(M⁺K)⁺].

Ejemplo G24

Ácido (2-Amino-4-benzoil-fenil)-carbámico terc-butyl éster.

Preparado a partir de ácido (4-benzoil-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo D1) (280 mg, 0,82 mmol)

10 mediante hidrogenación catalítica con Níquel Raney de conformidad con el procedimiento general G (método a). Obtenido como una espuma amarilla (269 mg).

MS (ISP) 313 [(M+H)⁺].

Ejemplo G25

15 Ácido (3-Amino-3'-metoxi-bifenil-4-il)-carbámico terc-butyl éster.

Preparado a partir de ácido (3'-metoxi-3-nitro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo B8) mediante hidrogenación catalítica con Níquel Raney de conformidad con el
20 procedimiento general G (método a). Obtenido como un sólido blanco (165 mg).

MS (ISP) 315 [(M+H)⁺].

Ejemplo G26

25 Ácido (2-Amino-4-piridin-3-il-fenil)-carbámico terc-butyl éster.

Preparado a partir de ácido (2-nitro-4-piridin-3-il-fenil)-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo C10) mediante hidrogenación catalítica con Níquel Raney de conformidad con el

procedimiento general G (método a). Obtenido como un polvo blanco (200 mg).

MS (ISP) 286 [(M+H)⁺].

Ejemplo G27

- 5 Ácido (3-Amino-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster.

Preparado a partir de ácido (3-nitro-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-il)-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo B9) mediante hidrogenación catalítica con Níquel Raney de conformidad con el procedimiento general G (método a). Obtenido como un sólido blanco (371 mg).

MS (ISP) 369 [(M+H)⁺] y 391 [(M⁺Na)⁺].

Ejemplo G28

- 15 Ácido (2-Amino-4-piridin-4-il-fenil)-carbámico terc-butyl éster.

Preparado a partir de ácido (2-nitro-4-piridin-4-il-fenil)-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo C11) mediante hidrogenación catalítica con Níquel Raney de conformidad con el procedimiento general G (método a). Obtenido como un polvo gris claro (305 mg).

MS (ISP) 286 [(M+H)⁺].

Ejemplo G29

- 25 Ácido 4-(3-Amino-4-terc-butoxicarbonilamino-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico terc-butyl éster.
- Preparado a partir de ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilamino-3-nitro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico terc-butyl éster (Ejemplo E1) (256 mg, 0,61 mmol) mediante reducción con Zn/NH₄Cl de conformidad con el procedimiento

general G (método c). Obtenido como una espuma amarilla (75 mg).

MS (EI) 389 (M^+).

Ejemplo G30

5 Ácido [2-Amino-4-(6-benziloxi-piridin-3-il)-fenil]-
carbámico terc-butyl éster

Preparado a partir de ácido [4-(6-benziloxi-piridin-3-il)-
2-nitro-fenil]-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo E3) (768
mg, 1,82 mmol) mediante reducción con Zn/NH₄Cl de conformi-
10 dad con el procedimiento general G (método c). Obtenido
como un sólido amarillo claro (678 mg).

MS (ISP) 392 [$(M+H)^+$]; p.f. 176-177 °C.

Ejemplo G31

15 Ácido [2-Amino-4-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-
carbámico terc-butyl éster

Preparado a partir de ácido [2-amino-4-(6-benziloxi-
piridin-3-il)-fenil]-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo
G30) (160 mg, 0,409 mmol) mediante hidrogenación catalítica
con Pd/C de conformidad con el procedimiento general G (mé-
20 todo a). Obtenido como sólido blanco (136 mg).

MS (ISP) 302 [$(M+H)^+$]; p.f. 120-124 °C (dec.).

Ejemplo G32

- Ácido (3''-Amino-[1,1';4',1''] terfenil-4''-il)-carbámico
terc-butyl éster.

25 Preparado a partir de ácido (3''-nitro-[1,1';4',1'']-
terfenil-4''-il)-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo C12)
(160 mg, 0,409 mmol) mediante hidrogenación catalítica con
Pd/C de conformidad con el procedimiento general G (método

a). Obtenido como un sólido beige (175 mg).

MS (ISP) 361 [(M+H)⁺] j p.f. 206-207 °C.

Ejemplo G33

Ácido [2-Amino-4-(4-fluoro-feniletinil)-fenil]-carbámico
5 terc-butil éster.

Preparado a partir de ácido [4-(4-fluoro-feniletinil)-2-nitro-fenil]-carbámico terc-butil éster (Ejemplo F9) (10,0 g, 28,1 mmol) mediante reducción con SnCl₂ 2H₂O (31,7 g, 140 mmol) de conformidad con el procedimiento general G (método b). Obtenido como un sólido amarillo (7,08 g).

MS (ISP) 327 [(M+H)⁺]; p.f. 180 °C.

Ejemplo G34

Ácido [2-Amino-4-(2-fluoro-feniletinil)-fenil]-carbámico
15 terc-butil éster.

Preparado a partir de ácido [4-(2-fluoro-feniletinil)-2-nitro-fenil]-carbámico terc-butil éster (Ejemplo F10) (713 mg, 2 mmol) mediante reducción con SnCl₂ 2H₂O (2,26 g, 10 mmol) de conformidad con el procedimiento general G (método b). Obtenido como un sólido color naranja (757 mg).

20 MS (ISP) 327 [(M+H)⁺]; p.f. 137-139 °C.

Ejemplo G35

Ácido [2-Amino-4-(2,4-difluoro-feniletinil)-fenil]-carbámico terc-butil éster.

Preparado a partir de ácido [4-(2,4-difluoro-feniletinil)-2-nitro-fenil]-carbámico terc-butil éster (Ejemplo F11) (750 mg, 2 mmol) mediante reducción con SnCl₂ 2H₂O (2,26 g, 10 mmol) de conformidad con el procedimiento general G (método b). Obtenido como un sólido marrón (688 mg).

MS (ISP) 345 [(M+H)⁺]; p.f. 113-116°C

Ejemplo G36

Ácido [2-Amino-4-(4-trifluorometoxi-feniletinil)-fenil]-carbámico terc-butil éster.

- 5 Preparado a partir de ácido [2-nitro-4-(4-trifluorometoxi-feniletinil)-fenil]-carbámico terc-butil éster (Ejemplo F12) (1,09 g, 2,58 mmol) mediante reducción con SnCl₂ 2H₂O (2,91 g, 12,9 mmol) de conformidad con el procedimiento general G (método b). Obtenido como un sólido amarillo
- 10 claro (690 mg).

MS (ISP) 393 [(M+H)⁺]; p.f. 167-169 °C.

Ejemplo G37

Ácido (3-Amino-2'-fluoro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster.

- 15 Preparado a partir de ácido (2'-fluoro-3-nitro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo B10) mediante hidrogenación catalítica con Pd/C de conformidad con el procedimiento general G (método a). Obtenido como un sólido amarillo (1,31 g).

- 20 MS (ISP) 303 [(M+H)⁺]; p.f. 100-103 °C.

Ejemplo G38

- Ácido (3-Amino-3'-fluoro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster.

- Preparado a partir de ácido (3'-fluoro-3-nitro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo B11) mediante hidrogenación catalítica con Pd/C de conformidad con el procedimiento general G (método a). Obtenido como un sólido marrón (3,40 g).
- 25

MS (ISP) 303 [(M+H)⁺]; p.f. 125-128 °C.

Ejemplo G39

Ácido (3-Amino-4'-fluoro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster.

- 5 Preparado a partir de ácido (4'-fluoro-3-nitro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo B12) mediante hidrogenación catalítica con Níquel Raney de conformidad con el procedimiento general G (método a). Obtenido como un sólido amarillo claro (3,40 g)

10 MS (ISP) 303 [(M+H)⁺].

Ejemplo G40

Ácido (3-Amino-4'-ciano-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster.

- 15 Preparado a partir de ácido (4'-ciano-3-nitro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo C13) mediante reducción con SnCl₂ 2H₂O de conformidad con el procedimiento general G (método b). Obtenido como un sólido amarillo (360 mg).

MS (ISP) 310 [(M+H)⁺]; p.f. 195 °C (dec.).

20 Ejemplo G41

Ácido (3-Amino-3'-fluoro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster.

- 25 Preparado a partir de ácido (4'-fluoro-2'-metil-3-nitro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo B13) mediante hidrogenación catalítica con Pd/C de conformidad con el procedimiento general G (método a). Obtenido como un sólido amarillo claro (1,51 g).

MS (ISP) 317 [(M+H)-]; p.f. 143 °C.

Ejemplo G42

Ácido (3-Amino-4'-fluoro-2'-metoximetoxi-bifenil-4-il)-
carbámico terc-butil éster.

Preparado a partir de ácido (4'-fluoro-2'-metoximetoxi-3-
5 nitro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo
B14) mediante hidrogenación catalítica con Pd/C de confor-
midad con el procedimiento general G (método a). Obtenido
como a una espuma rosa pálido (577 mg).-

MS (ISP) 363 [(M+H)⁺].

10 Ejemplo G43

(3-Amino-2',4'-difluoro-bifenil-4-il)-carbámico ácido terc-
butil éster.

Preparado a partir de (2',4'-difluoro-3-nitro-bifenil-4-
il)-carbámico ácido terc-butil éster (Ejemplo B15) mediante
15 hidrogenación catalítica con Pd/C de conformidad con el
procedimiento general G (método a). Obtenido como un sólido
amarillo claro (1,77 g).

MS (ISP) 321 [(M+H)⁺]; p.f. 120 °C (dec.).

Ejemplo G44

20 (3-Amino-2'-fluoro-6'-metoxi-bifenil-4-il)-carbámico ácido
terc-butil éster.

Preparado a partir de (2'-fluoro-6'-metoxi-3-nitro-bifenil-
4-il)-carbámico ácido terc-butil éster (Ejemplo B16) medi-
ante hidrogenación catalítica con Pd/C de conformidad con
25 el procedimiento general G (método a). Obtenido como a una
espuma rosa pálido (577 mg).

MS (ISP) 333 [(M+H)⁺]; p.f. 165-167°C

Ejemplo G45

Ácido (3-Amino-2',5'-difluoro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butyl éster.

Preparado a partir de ácido (2',5'-difluoro-3-nitro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo B17) mediante hidrogenación catalítica con Pd/C de conformidad con el procedimiento general G (método a). Obtenido como una goma amarillo claro (2,18 g).

MS (ISN) 319 [(M-H)⁻].

Ejemplo G46

10 Ácido (2-Amino-4-benzofuran-2-il-fenil)-carbámico terc-butyl éster.

Preparado a partir de ácido (4-benzofuran-2-il-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo B18) mediante reducción con SnCl₂ 2H₂O de conformidad con el procedimiento general G (método b). Obtenido como un sólido color naranja (579 mg).

MS (ISN) 323 [(M-H)⁻]; p.f. 165°C.

Ejemplo G47

20 Ácido (2-Amino-4-isopropil-fenil)-carbámico terc-butyl éster.

Preparado a partir de ácido (4-isopropil-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo A2) mediante hidrogenación catalítica con Pd/C de conformidad con el procedimiento general G (método a). Obtenido como un sólido blanco (12,59 g).

MS (ISP) 251 [(M+H)⁺]; p.f. 100-101 °C.

Ejemplo G48

Ácido (2-Amino-4-ciclopropil-fenil)-carbámico terc-butyl

éster.

Preparado a partir de ácido (4-ciclopropil-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo A3) mediante reducción con SnCl_2 , $2\text{H}_2\text{O}$ de conformidad con el procedimiento general G (método b). Obtenido como un sólido oscuro (1,96 g).

MS (ISP) 249 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

Ejemplo G49

Ácido (3-Amino-2',3'-difluoro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butyl éster.

Preparado a partir de ácido (2',3'-difluoro-3-nitro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo B19) (3,14 g, 8,96 mmol) mediante hidrogenación catalítica con Pd/C de conformidad con el procedimiento general G (método a). Obtenido como un sólido verde (2,91 g).

MS (ISP) 321 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; p.f. 78 °C.

Procedimiento general H (Esquema de síntesis F)

Método a) Preparación de etil o terc-butyl 3-aril-3-oxo-propionatos

Los etil o terc-butyl 3-aril-3-oxo-propionatos se prepararon a partir de cloruros de aril ácido y sales de etil o terc-butyl malonato potásico [CAS-no. 6148-64-7 y 7548633-8] con Et_3N y MgCl_2 en C_3CN a 0 °C a 23 °C de conformidad con Síntesis 1993, 290. Si el ácido aril carboxílico libre se empleaba en esta reacción, se activaba mediante tratamiento con etil cloroformato y Et_3N en THF/ C_3CN a 0 °C antes de la reacción con la sal de malonato.

Método b) Preparación de terc-butyl 3-aril-3-oxo-propionatos

Los terc-butil 3-aril-3-oxo-propionatos se prepararon alternativamente a partir de metil o etil aril ésteres mediante tratamiento con acetato de terc-butil litio [preparado mediante tratamiento de acetato de terc-butilo con diisopropilamida de litio en THF a -78 °C] en presencia de terc-butoxido de litio de conformidad con *Síntesis* 1985, 45. Si el producto contenía material residual restante tras la purificación, éste podía eliminarse mediante saponificación selectiva con LiOH en THF/MeOH/H₂O a 23 °C.

10 Método c) Preparación de ácidos 3-aril-3-oxo-propiónicos

Los ácidos 3-aril-3-oxo-propiónicos se prepararon a partir de cloruros de aril ácido y bis(trimetilsilil)malonato con Et₃N y LiBr en C₃CN a 0 °C de conformidad con *Sint. Commun.* 1985, 15, 1039 (método c1) o con n-BuLi en éter a -60 °C a 0 °C de conformidad con *Síntesis* 1979, 787 (método c2).

Ejemplo H1

Ácido 3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-4-il-fenil)-propiónico etil éster.

Preparado a partir de ácido 3-[1,2,4]triazol-4-il-benzoico [preparado por reacción de ácido 3-aminobenzoico con hidrato de hidrazina y trietil ortoformato en ácido acético a 120 °C] mediante activación con etil cloroformato/Et₃N y reacción con sal potásica de etil malonato con Et₃N y MgCl₂ en C₃CN de conformidad con el procedimiento general H (método a). Obtenido como un sólido blanco (5,74 g).

MS (EI) 259 (M⁺).

Ejemplo H2

Ácido 3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-propiónico etil

éster.

Preparado a partir de ácido 3-[1,2,3]triazol-1-il-benzoico [preparado mediante reflujo de metil 3-azidobenzoato [CAS-No. 93066-93-4] en trimetilsililacetileno, seguido de
5 saponificación con NaOH acuoso en EtOH a reflujo] mediante activación con etil cloroformato/Et₃N y reacción con sal potásica de etil malonato con Et₃N y MgCl₂ en C₆HN de conformidad con el procedimiento general H (método a). Obtenido como un sólido amarillo claro (2,22 g).

10 MS (EI) 259 (M⁺); p.f. 72-74 °C.

Ejemplo H3

Ácido 3-(3-Ciano-fenil)-3-oxo-propiónico tert-butil éster.

Preparado a partir de metil-3-cianobenzoato [CAS-No. 13531-48-1] mediante tratamiento con terc-butil acetato de litio
15 de conformidad con el procedimiento general H (método b). Obtenido como un semisólido oleoso marrón claro.

MS (EI) 245 (M⁺).

Ejemplo H4

Ácido 3-(3-Imidazol-1-il-fenil)-3-oxo-propiónico terc-butil
20 éster.

Preparado a partir de metil 3-(1H-imidazol-1-il)benzoato [preparado a partir de ácido 3-(1H-imidazol-1-il)benzoico (J. Med. Cem. 1987, 30, 1342; CAS-No. [108035-47-8] mediante reflujo en H₂SO₄ concentrado/MeOH] mediante tratamiento
25 con acetato de terc-butil litio de conformidad con el procedimiento general H (método b). Obtenido como un aceite anaranjado.

MS (ISP) 287 [(M+H)⁺].

Ejemplo H5

Ácido 3-(2-Imidazol-1-il-piridin-4-il)-3-oxo-propiónico
terc-butil éster.

Preparado a partir de hidrocloreuro de 2-imidazol-1-il-isonicotinoil cloruro [preparado por reacción de terc-butil
5 2-cloroisonicotinato con imidazol y NaH en DMF a 80 °C, tratamiento con ácido fórmico a 50 °C y reacción con tionilcloruro en tolueno a 100 °C] y sal potásica de terc-butil malonato con Et₃N y MgCl₂ en C₆CN de conformidad con el
10 procedimiento general H (método a). Obtenido como un sólido marrón (10,8 g).

MS (EI) 287 (M⁺); p.f. 80 °C (dec.).

Ejemplo H6

Ácido 3-Oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-propiónico
15 terc-butil éster.

Preparado a partir de metil 3-[1,2,4]triazol-1-il-benzoato [CAS-No. 167626-27-9] mediante tratamiento con acetato de terc-butil litio de conformidad con el procedimiento general H (método b). Obtenido como un líquido naranja (2,41
20 g).

MS (EI) 287 (M⁺).

Ejemplo H7

Ácido 3-[3-(4-Metil-imidazol-1-il)-fenil]-3-oxo-propiónico
terc-butil éster.
25 Preparado a partir de metil 3-(4-metil-imidazol-1-il)-benzoato [preparado el correspondiente ácido a partir de ácido 3-isotiocianatobenzoico y acetal de 2-aminopropionaldehído dimetilo de conformidad con J. Med.

Cem. 1987, 30, 1342, seguido de reflujo en H₂SO₄ concentrado/MeOH] mediante tratamiento con acetato de terc-butil litio de conformidad con el procedimiento general H (método b). Obtenido como un aceite amarillo-marrón (10,69 g).

5 MS (EI) 300 (M⁺).

Ejemplo H8

Ácido 3-[3-(2-Metil-imidazol-1-il)-fenil]-3-oxo-propiónico terc-butil éster.

Preparado a partir de etil 3-(2-metil-imidazol-1-il)-benzoato [preparado por reacción de hidrocloruro de etil 3-aminobenzoato con etil acetimidato en EtOH a 0 °C, tratamiento directo con aminoacetaldehido dietil acetal en EtOH a 23 °C, seguido de adición en H₂SO₄ concentrado y reflujo] mediante tratamiento con acetato de terc-butil litio de conformidad con el procedimiento general H (método b). Obtenido como un aceite marrón (9,66 g).

MS (ISN) 299 [(M-H)]

Ejemplo H9

20 Ácido 3-[3-(2,4-Dimetil-imidazol-1-il)-fenil]-3-oxo-propiónico terc-butil éster.

Preparado a partir de etil 3-(2,4-dimetil-imidazol-1-il)-benzoato [preparado por reacción de hidrocloruro de etil 3-aminobenzoato con etil acetimidato en EtOH a 0 °C, tratamiento directo con 2-aminopropionaldehido dimetil acetal en EtOH a 23 °C, seguido de adición en H₂SO₄ concentrado y reflujo] mediante tratamiento con acetato de terc-butil litio de conformidad con el procedimiento general H (método b). Obtenido como un aceite amarillo-marrón (6,00 g).

MS (ISN) 313 [(M-H)].

Ejemplo H10

Ácido 3-(2-Ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propiónico terc-butyl éster.

- 5 Preparado a partir de ácido 2-ciano-isonicotínico etil éster [CAS-No. 58481-14-4] mediante tratamiento con acetato de terc-butyl litio de conformidad con el procedimiento general H (método b). Obtenido como un sólido amarillo claro (7,70 g).

10 MS (ISN) 245 [(M-H)].

Ejemplo H11

Ácido 3-Oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-4-il-fenil)-propiónico terc-butyl éster.

- Preparado a partir de metil 3-[1,2,4]triazol-4-il-benzoato
- 15 [preparado por reacción de ácido 3aminobenzoico con hidrato de hidrazina y trietil ortoformato en ácido acético a 120 °C, seguido de ésterification con H₂SO₄ concentrado en MeOH a reflujo] mediante tratamiento con acetato de terc-butyl litio de conformidad con el procedimiento general H (método
- 20 b). Obtenido como una goma amarillo claro (870 mg).

MS (ISN) 286 [(M-H)].

Ejemplo H12

Ácido 3-[3-(2-Metoximetilsulfanil-imidazol-1-il)-fenil]-3-oxo-propiónico terc-butyl éster.

- 25 Preparado a partir de etil 3-(2-metoximetilsulfanil-imidazol-1-il)-benzoato [preparado mediante ésterification de ácido 3-(2-metoximetilsulfanil-imidazol-1-il)-benzoico [CAS-No. 108035-46-7] con H₂SO₄ concentrado en EtOH, seguido

de tratamiento con clorometilmetil éter y NaH en THF/DMF] mediante tratamiento con acetato de terc-butil litio de conformidad con el procedimiento general H (método b). Obtenido como un aceite naranja (1,82 g).

5 MS (EI) 362 (M^+).

Ejemplo H13

Ácido 3-[3-(2-Metilsulfanil-imidazol-1-il)-fenil]-3-oxo-propiónico terc-butil éster.

Preparado a partir de etil 3-(2-metilsulfanil-imidazol-1-il)-benzoato [preparado mediante ésterificación de ácido 3-(2-metoximetilsulfanil-imidazol-1-il)-benzoico [CAS-No. 108035-46-7] con H_2SO_4 concentrado en EtOH, seguido de tratamiento metil yoduro y NaH en THF/DMF] mediante tratamiento con acetato de terc-butil litio de conformidad con el procedimiento general H (método b). Obtenido como un aceite marrón claro (4,41 g).

MS (ISP) 333 [$(M+H)^+$].

Ejemplo H14

20 Ácido 3-[3-(3-Metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propiónico terc-butil éster.

Preparado a partir de etil 3-(3-metil-isoxazol-5-il)-benzoato [preparado por reacción de etil 3-etinilbenzoato [CAS-No. 178742-95-5] con una mezcla de NCS, acetaldoxima, Et_3N y una cantidad catalítica de piridina en CCl_4 a 50 °C de conformidad con *Tetrahedron* 1984, 40, 2985-2988] mediante tratamiento con acetato de terc-butil litio de conformidad con el procedimiento general H (método b). Obtenido como un sólido amarillo (2,54 g).

MS (ISP) 302 [(M+H)⁺]; p.f. 50-56 °C.

Ejemplo H15

Ácido 3-Oxo-3-(3-tetrazol-1-il-fenil)-propiónico etil éster.

- 5 Preparado a partir de ácido 3-tetrazol-1-il-benzoico [CAS-No. 204196-80-5] mediante activación con etil cloroformato/Et₃N y reacción con sal potásica de etil malonato con Et₃N y MgCl₂ en C₃CN de conformidad con el procedimiento general H (método a). Obtenido como un sólido amarillo
- 10 claro (211 mg).

MS (EI) 260 (M⁺).

Ejemplo H16

Ácido 3-(3-Cloro-tiofen-2-il)-3-oxo-propiónico etil éster

- Preparado a partir de 3-cloro-2-tiofenocarbonil cloruro
- 15 [CAS-No. 86427-02-3] por reacción con sal potásica de etil malonato con Et₃N y MgCl₂ en C₃CN de conformidad con el procedimiento general H (método a). Obtenido como un aceite marrón (6,84 g).

MS (EI) 232 (M⁺) y 234 [(M⁺)₂].

- 20 Ejemplo H17

Ácido 3-(5-Ciano-tiofen-2-il)-3-oxo-propiónico terc-butil éster

- Preparado a partir de etil 5-ciano-2-tiofenocarboxilato [CAS-No. 67808-35-9] mediante tratamiento con acetato de
- 25 terc-butil litio de conformidad con el procedimiento general H (método b). Obtenido como un sólido amarillo (6,66 g).

MS (EI) 251 (M⁺); p.f. 78 °C.

Ejemplo H18

Ácido 3-(5-Ciano-2-fluoro-fenil)-3-oxo-propiónico etil éster

- Preparado a partir de 5-ciano-2-fluoro-benzoil cloruro
- 5 [preparado a partir del correspondiente ácido [CAS-No. 146328-87-2] mediante tratamiento con SOCl_2 , cantidad catalítica de DMF en tolueno a 80 °C] por reacción con sal potásica de etil malonato con Et_3N y MgCl_2 en C_3CN de conformidad con el procedimiento general H (método a). Obtenido
- 10 como un sólido amarillo claro (3,85 g).
- MS (EI) 235 (M^+); p.f. 55-60 °C.

Ejemplo H19

Ácido 3-(2-Imidazol-1-il-tiazol-4-il)-3-oxo-propiónico terc-butil éster

- 15 Preparado a partir de etil 2-imidazol-1-il-tiazol-4-carboxilato [CAS-No. 256420-32-3] mediante tratamiento con acetato de terc-butil litio de conformidad con el procedimiento general H (método b). Obtenido como un aceite naranja (12,0 g).

20 Ejemplo H20

Ácido 3-[2-(4-Metil-imidazol-1-il)-tiazol-4-il]-3-oxo-propiónico terc-butil éster

- Preparado a partir de etil 2-(4-metil-imidazol-1-il)-tiazol-4-carboxilato [preparado a partir de etil 2-amino-4-
- 25 tiazolcarboxilato (CAS-No. [256420-32-3]) mediante la siguiente secuencia sintética: 1.) NaH , 2-isotiocianato-1,1-dimetoxi-propano, DMF, 23 °C; 2.) aq. H_2SO_4 , reflujo; 3.) EtOH , H_2SO_4 concentrado, 23 °C; 4.) 30% H_2O_2 , HOAc , 23

°C] mediante tratamiento con acetato de terc-butil litio de conformidad con el procedimiento general H (método b). Obtenido como un aceite marrón (8,73 g)

MS (EI) 307 (M').

5 Ejemplo H21

Ácido 3-[3-(1-Metil-1H-imidazol-2-il)-fenil]-3-oxo-propiónico terc-butil éster

Preparado a partir de etil 3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)benzoato [CAS-No. 168422-44-4] mediante tratamiento con acetato de terc-butil litio de conformidad con el procedimiento general H (método b). Obtenido como un líquido amarillo claro (1,26 g).

MS (ISP) 301,3 [(M+H)⁺].

Procedimiento general J (Esquema de síntesis F)

15 Preparación de 6-aril-2,2-dimetil-[1,3] dioxin-4-onas

Método a)

Las 6-aril-2,2-dimetil-[1,3]dioxin-4-onas se prepararon a partir de ácidos 3-aril-3-oxo-propiónico y una cantidad catalítica de H₂SO₄ concentrado o ácido trifluoroacético (TFA) en isopropenil acetato a 23 °C, de conformidad con Chem. Farm. Bull. 1983, 31, 1896. Los productos finales se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice con hexano/EtOAc.

Método b)

25 Las 6-aril-2,2-dimetil-[1,3] dioxin-4-onas se prepararon a partir de terc-butil 3-aril-3oxo-propionatos mediante tratamiento con anhídrido trifluoroacético (TFAA) en una mezcla de TFA y acetona a 23 °C de conformidad con Tetrahe-

dron Lett. 1998, 39, 2253. Los productos finales se purificaron si era necesario mediante cromatografía en gel de sílice con hexano/EtOAc.

Ejemplo J1

5 2,2-Dimetil-6-tiofen-2-il-[1,3] dioxin-4-ona.

El ácido 3-oxo-3-tiofen-2-il-propiónico se preparó a partir de tiofeno-2-carbonil cloruro (5,3 ml, 50 mmol) y bis(trimetilsilil)malonato (25,6 ml, 100 mmol) con nBuLi (1,6M en hexano, 62,5 ml) en éter a -60 °C a 0 °C de conformidad con el procedimiento general H (método c2). El material crudo (7,88 g) se transformó en el compuesto del título mediante la agitación en isopropenil acetato y TFA de conformidad con el procedimiento general J (método a). Obtenido como un sólido amarillo (4,09 g).

15 MS (EI) 210 (M⁺); p.f. 42 °C (dec.).

Ejemplo J2

6-(3-Cloro-tiofen-2-il)-2,2-dimetil-[1,3] dioxin-4-ona.

El ácido 3-(3-cloro-tiofen-2-il)-3-oxo-propiónico se preparó a partir de 3-clorotiofeno-2-carbonil cloruro (7,82 g, 43,2 mmol) y bis(trimetilsilil)malonato (11,6 ml, 45,4 mmol) con Et₃N (12,65 ml, 90,7 mmol) y LiBr (3,53 g, 47,5 mmol) en C₃CN a 0 °C de conformidad con el procedimiento general H (método c1). El material crudo (5,69 g) se transformó en el compuesto del título mediante la agitación en isopropenil acetato y H₂SO₄ concentrado de conformidad con el procedimiento general J (método a). Obtenido como un sólido color naranja (2,3 g).

25 MS (EI) 244 (M⁺) y 246 [(M⁺)²]; p.f. 88-89 °C (dec.).

Ejemplo J3

6-(3-Ciano-tiofen-2-il)-2,2-dimetil-[1,3] dioxin-4-ona.

El ácido 3-(3-ciano-tiofen-2-il)-3-oxo-propiónico se preparó a partir de 3-cianotiofeno-2-carbonil cloruro (24,33 g, 140,6 mmol) y bis(trimetilsilil)malonato (38,0 ml, 147,7 mmol) con Et₃N (41 ml, 295,4 mmol) y LiBr (13,5 g, 154,7 mmol) en C₃CN a 0 °C de conformidad con el procedimiento general H (método c1). El material crudo (24,8 g) se transformó en el compuesto del título mediante la agitación en isopropenil acetato y H₂SO₄ concentrado de conformidad con el procedimiento general J (método a). Obtenido como un sólido color naranja (5,6 g).

MS (EI) 235 (M⁺); p.f. 116-120 °C (dec.).

Ejemplo J4

15 3-(2,2-Dimetil-6-oxo-6H-[1,3] dioxin-4-il)-benzonitrilo.

El ácido 3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-propiónico se preparó a partir de 3-cianobenzoil cloruro (828 mg, 5 mmol) y bis(trimetilsilil)malonato (2,56 ml, 10 mmol) con n-BuLi (1,6M en hexano, 6,25 ml) en éter a -60 °C a 0 °C de conformidad con el procedimiento general H (método c2). El material crudo (1,04 g) se transformó en el compuesto del título mediante la agitación en isopropenil acetato y TFA de conformidad con el procedimiento general J (método a). Obtenido como un sólido amarillo claro (0,8 g).

25 MS (EI) 229 (M⁺); p.f. 138 °C (dec.).

Ejemplo J5

2,2-Dimetil-6-(3-trifluorometil-fenil)-[1,3] dioxin-4-ona.

El ácido 3-oxo-3-(3-trifluorometil-fenil)-propiónico se

preparó a partir de 3trifluorometilbenzoil cloruro (10 ml, 67,6 mmol) y bis(trimetilsilil)malonato (18,2 ml, 71 mmol) con Et₃N (20 ml, 142 mmol) y LiBr (6,46 g, 74,4 mmol) en C₃CN a 0 °C de conformidad con el procedimiento general H (método c1). El material crudo (7,0 g de los 15,4 g obtenidos) se transformó en el compuesto del título mediante la agitación en isopropenil acetato y H₂SO₄ concentrado de conformidad con el procedimiento general J (método a). Obtenido como un sólido amarillo claro (5,3 g).

10 MS (EI) 272 (M⁺); p.f. 77-78 °C (dec.).

Ejemplo J6

6-(3-Cloro-fenil)-2,2-dimetil-[1,3] dioxin-4-ona.

El ácido 3-(3-cloro-fenil)-3-oxo-propiónico se preparó a partir de 3-clorobenzoil cloruro (11 ml, 85,7 mmol) y bis(trimetilsilil)malonato (23,0 ml, 90,0 mmol) con Et₃N (25 ml, 180 mmol) y LiBr (8,19 g, 94,3 mmol) en C₃CN a 0 °C de conformidad con el procedimiento general H (método c1). El material crudo (17,1 g) se transformó en el compuesto del título mediante la agitación en isopropenil acetato y H₂SO₄ concentrado de conformidad con el procedimiento general J (método a). Obtenido como un sólido amarillo-marrón (8,0 g).

MS (EI) 238 (M⁺) y 240 [(M⁺2)⁺]; p.f. 87-88 °C (dec.).

Ejemplo J7

25 6-(3-Yodo-fenil)-2,2-dimetil-[1,3] dioxin-4-ona.

El ácido 3-(3-yodo-fenil)-3-oxo-propiónico se preparó a partir de 3-yodobenzoil cloruro (21,0 g, 78,8 mmol) y bis(trimetilsilil)malonato (21,0 ml, 82,8 mmol) con Et₃N (23

ml, 165,5 mmol) y LiBr (7,54 g, 86,7 mmol) en C₃CN a 0 °C de conformidad con el procedimiento general H (método C1). El material crudo (21,9 g) se transformó en el compuesto del título mediante la agitación en isopropenil acetato y H₂SO₄ concentrado de conformidad con el procedimiento general J (método a). Obtenido como un sólido amarillo (9,6 g). MS (EI) 330 (M⁺); p.f. 79-80 °C (dec.).

Ejemplo J8

2,2-Dimetil-6-(3-trifluorometoxi-fenil)-[1,3] dioxin-4-ona.

El ácido 3-oxo-3-(3-trifluorometoxi-fenil)-propiónico se preparó a partir de 3trifluorometoxibenzoil cloruro y bis(trimetilsilil)malonato con Et₃N y LiBr en C₃CN a 0 °C de conformidad con el procedimiento general H (método cl). El material crudo se transformó en el compuesto del título mediante la agitación en isopropenil acetato y H₂SO₄ concentrado de conformidad con el procedimiento general J (método a). Obtenido como un sólido color naranja (2,27 g).

MS (EI) 288 (M⁺); p.f. 49-54 °C (dec.).

Ejemplo J9

2,2-Dimetil-6-piridin-4-il-[1,3] dioxin-4-ona.

Preparado a partir de ácido 3-oxo-3-piridin-4-il-propiónico [preparado a partir de 4-acetilpiridina, metilcarbonato de magnesio y CO₂ en DMF a 120 °C de conformidad con *Journal de Antibiotics* 1978, 31, 1245] mediante tratamiento con acetona, TFA y TFAA de conformidad con el procedimiento general J (método b). Obtenido como un sólido blanco (1,3 g).

MS (EI) 205 (M⁺)

Ejemplo J10

6-(3-Imidazol-1-il-fenil)-2,2-dimetil-[1,3] dioxin-4-ona.

El ácido 3-(3-imidazol-1-il-fenil)-3-oxo-propiónico se preparó a partir de hidrocloruro de 3-(1H-imidazol-1-il)benzoil cloruro [preparado mediante tratamiento de ácido 3-(1H-imidazol-1-il)benzoico (J. Med. Cem. 1987, 30, 1342; CAS-No. [108035-47-8] con SOCl_2) y bis(trimetilsilil)-malonato con Et_3N y LiBr en C_3CN a 0°C de conformidad con el procedimiento general H (método c1). El material crudo se transformó en el compuesto del título mediante la agitación en isopropenil acetato y H_2SO_4 concentrado de conformidad con el procedimiento general J (método a). Obtenido como un semisólido naranja (617 g).

MS (EI) 270 (M^+).

15 Ejemplo J11

2,2-Dimetil-6-(3-metoxi-fenil)-[1,3]dioxin-4-ona.

El ácido 3-(3-metoxi-fenil)-3-oxo-propiónico se preparó a partir de 3-metoxibenzoil cloruro (10,3 g, 60,4 mmol) en bis(trimetilsilil)malonato (16,2 ml, 63,4 mmol) con Et_3N (17,7 ml, 127 mmol) y LiBr (5,77 g, 66,4 mmol) en C_3CN a 0°C de conformidad con el procedimiento general H (método c1). El material crudo (6,38 g) se transformó en el compuesto del título mediante la agitación en isopropenil acetato y H_2SO_4 concentrado de conformidad con el procedimiento general J (método a). Obtenido como un aceite amarillo (640 mg).

MS (ISP) 235 [$(\text{M}+\text{H})^+$] y 252 [$(\text{M}^+\text{NH}_4)^+$].

Ejemplo J12

2,2-Dimetil-6-(3-nitro-fenil)-[1,3] dioxin-4-ona.

El ácido 3-(3-nitro-fenil)-3-oxo-propiónico terc-butil éster se preparó a partir de 3-nitrobenzoil cloruro (2,71 g, 14,6 mmol) y sal potásica de terc-butil malonato (6,0 g, 30,0 mmol) con Et₃N (4,5 ml, 32,2 mmol) y MgCl₂ (3,48 g, 36,52 mmol) en C₃CN de conformidad con el procedimiento general H (método a). El material crudo (3,88 g) se transformó en el compuesto del título mediante la agitación en TFA/acetona con TFAA de conformidad con el procedimiento general J (método b). Obtenido como un sólido amarillo (2,76 g).

MS (EI) 249 (M⁺); p.f. 110-117 °C.

Ejemplo J13

2,2-Dimetil-6-(3-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-[1,3]dioxin-4-ona.

El ácido 3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-propiónico terc-butil éster se preparó a partir de ácido 3-[1,2,4]-triazol-1-il-benzoico metil éster [CAS-No. 167626-27-9] mediante tratamiento con acetato de terc-butil litio de conformidad con el procedimiento general H (método b). Preparado a partir de (Ejemplo H6) mediante la agitación en TFA/acetona con TFAA de conformidad con el procedimiento general J (método b). Obtenido como un sólido amarillo (539 mg).

MS (EI) 271 (M⁺).

Ejemplo J14

6-(2-Imidazol-1-il-piridin-4-il)-2,2-dimetil-[1,3] dioxin-4-ona.

Preparado a partir de ácido 3-(2-imidazol-1-il-piridin-4-il)-3-oxo-propiónico terc-butil éster (Ejemplo H5) mediante la agitación en TFA/acetona con TFAA de conformidad con el procedimiento general J (método b). Obtenido como un sólido marrón (10,8 g).

MS (EI) 271 (M⁺); p.f. 151 °C (dec).

Ejemplo J15

2,2-Dimetil-6-[3-(2-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[1,3] dioxin-4-ona.

Preparado a partir de ácido 3-[3-(2-metil-imidazol-1-il)-fenil]-3-oxo-propiónico terc-butil éster (Ejemplo H8) mediante la agitación en TFA/acetona con TFAA de conformidad con el procedimiento general J (método b). Obtenido como un sólido beige (2,13 g).

MS (EI) 284 (M⁺); p.f. 122 °C.

Ejemplo J16

4-(2,2-Dimetil-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-il)-piridina-2-carbonitrilo.

Preparado a partir de ácido 3-(2-ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propiónico terc-butil éster (Ejemplo H10) mediante la agitación en TFA/acetona con TFAA de conformidad con el procedimiento general J (método b). Obtenido como un sólido marrón (3,30 g).

MS (EI) 230 (M⁺); p.f. 132 °C (dec.).

25 Procedimiento general K (Esquema de síntesis B)

Preparación de ácido {2-[3-aril-3-oxo-propionilamino]-4-aril-fenil}-carbámico terc-butil éster por reacción de ácido (2-amino-4-aril-fenil)-carbámico terc-butil ésteres

con etil o terc-butil 3-aril-3-oxo-propionatos o 6-aril-2,2-dimetil-[1,3]dioxin-4-onas; también 3-aril-N-(2-nitro-4-aril-fenil)-3-oxo-propionamidas por reacción de 2-nitro-4-arilfenilaminas con 6-aril-2,2-dimetil-[1,3] dioxin-4-onas.

Una mezcla del ácido (2-amino-4-aril-fenil)-carbámico terc-butil éster o 2-nitro-4-arilfenilamina (1,0 mmol) y el etil o terc-butil 3-aril-3-oxo-propionato o 6-aril-2,2-dimetil-[1,3]dioxin-4-ona (0,8-1,5 mmol) se sometió a reflujo en tolueno (4-8 ml) hasta que la cromatografía en capa fina indicó el consumo del componente menor. La solución se dejó enfriar a 23 °C, tras lo cual el producto generalmente cristalizaba (en los casos en que la cristalización no se producía, se inducía mediante la adición de hexano, o bien toda la reacción se sometía a cromatografía). El sólido se filtró, se lavó con éter o mezclas de éter/hexano y se secó al vacío para rendir el ácido {2-[3-aril-3-oxo-propionilamino]-4-aril-fenil}-carbámico terc-butil ésteres o 3-aril-N(2-nitro-4-aril-fenil)-3-oxo-propionamidas, las cuales se utilizaron directamente en las siguientes etapas o bien si era necesario se purificaron mediante recristalización o mediante cromatografía en gel de sílice.

Ejemplo K1

25 Ácido {2-[3-(3-Ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-4-yodo-fenil}-carbámico terc-butil éster.

Preparado a partir de ácido (2-amino-4-yodo-fenil)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G1) (900 mg, 2,7 mmol)

y ácido 3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-propiónico etil éster (880 mg, 4,1 mmol) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un sólido amarillo (1,2 g).

MS (ISP) 506 [(M+H)⁺] y 528 [(M⁺Na)⁺]; p.f. 182-183 °C.

5 Ejemplo K2

Ácido {2-[3-(3-Ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-4-feniletinil-fenil}-carbámico terc-butil éster.

Preparado a partir de ácido (2-amino-4-feniletinil-fenil)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G2) (214 mg, 0,7 mmol)

10 y 3-(2,2-dimetil-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-il)benzonitrilo (Ejemplo J4) (250 mg, 1,1 mmol) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un sólido amarillo claro (260 mg).

MS (ISP) 480 [(M+H)⁺], 497 [(M⁺NH₄)⁺] y 502 [(M⁺Na)⁺]; p.f. 15 168-170 °C (dec.).

Ejemplo K3

Ácido {3-[3-(3-Ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-4'-metoxi-bifenil-4-il}-carbámico terc-butil éster.

Preparado a partir de ácido (3-amino-4'-metoxi-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G5) y 3-(2,2-dimetil-6-oxo-6H-[1,3] dioxin-4-il)-benzonitrilo (Ejemplo J4) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un sólido amarillo claro (207 mg).

MS (ISP) 486 [(M+H)⁺], 508 [(M⁺Na)⁺] y 524 [(M⁺K)⁺]

25 Ejemplo K4

Ácido {2-[3-(3-Ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-4-tiofen-3-il-fenil}-carbámico terc-butil éster.

Preparado a partir de ácido (2-amino-4-tiofen-3-il-fenil)-

carbámico terc-butil éster (Ejemplo G6) y 3-(2,2-dimetil-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-il)-benzonitrilo (Ejemplo J4) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un sólido marrón (104 mg) y utilizado en forma cruda en la siguiente etapa (Ejemplo 7).

Ejemplo K5

Ácido {2-[3-(3-Ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-4-furan-2-il-fenil}-carbámico terc-butil éster.

Preparado a partir de ácido (2-amino-4-furan-2-il-fenil)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G7) y 3-(2,2-dimetil-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-il)-benzonitrilo (Ejemplo J4) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un polvo beige (271 mg).

MS (ISP) 446 [(M+H)⁺], 468 [(M⁺Na)⁺] y 484 [(M⁺K)⁺]

Ejemplo K6

Ácido {3-[3-(3-Ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-bifenil-4-il}-carbámico terc-butil éster.

Preparado a partir de ácido (3-amino-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G9) (2;0 mg, 0,88 mmol) y 3-(2,2-dimetil-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-il)-benzonitrilo (Ejemplo J4) (243 mg, 1,06 mmol) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un sólido blanco (324 mg).

MS (ISP) 456 [(M+H)⁺]; p.f. 168 °C (dec.)

Ejemplo K7

Ácido {2-[3-(3-Yodo-fenil)-3-oxo-propionilamino]-4-feniletinil-fenil}-carbámico terc-butil éster.

Preparado a partir de ácido (2-amino-4-feniletinil-fenil)-

carbámico terc-butil éster (Ejemplo G2) (1,0 g, 3,24 mmol) y 6-(3-yodo-fenil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxin-4-ona (Ejemplo J7) (1,78 g, 3,57 mmol) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un sólido amarillo claro (1,9 g).

5 MS (ISP) 581 [(M+H)⁺] y 603 [(M⁺Na)+]; p.f. 193-195 °C (dec.)

Ejemplo K8

Ácido {3-[3-(3-Azido-fenil)-3-oxo-propionilamino]-bifenil-4-il}-carbámico terc-butil éster.

10 Preparado ácido (3-amino-bifenil-4-il)-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo G9) (569 mg, 2 mmol) y ácido 3-(3-azido-fenil)-3-oxo-propiónico etil éster (700 mg, 3 mmol; preparado a partir de 3-azido-benzoil cloruro (*Bioorg. Chem* 1986, 134) utilizando el procedimiento descrito en *Sinte-*
15 *sis*, 1993, 290, método A; MS (EI) 233 (M⁺)) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un sólido color naranja (367 mg).

MS (ISP) 472 [(M+H)⁺] y 494 [(M⁺Na)⁺]

Ejemplo K8

20 Ácido {3-[3-(3-Ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-2',3'-difluoro-bifenil-4-il}-carbámico terc-butyl éster

-Preparado a partir de ácido (3-amino-2',3'-difluoro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo G49) (160 mg, 0,5 mmol) y 3-(2,2-dimetil-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-il)-benzonitrilo (Ejemplo J4) (115 mg, 0,5 mmol) de conformidad
25 con el procedimiento general K. Obtenido como un sólido blanco (53 mg).

MS (ISP) 492 [(M+H)⁺]; p.f. 118 °C.

Ejemplo K9

Ácido {2-[3-(3-Ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-4-furan-3-il-fenil}-carbámico terc-butil éster.

Preparado a partir de ácido (2-amino-4-furan-3-il-fenil)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G1 1) y ácido 3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-propiónico etil éster (Pol. J. Chem, 1978, 25) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un sólido color naranja (460 mg).
MS (ISP) 446 [(M+H)⁺], 463 [(M⁺NH₄)⁺] y 468 [(M⁺Na)⁺]

10 Ejemplo K10

Ácido {2-[3-(3-Ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-4-naftalen-1-il-fenil}-carbámico terc-butil éster.

Preparado a partir de ácido (2-amino-4-naftalen-1-il-fenil)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G14) y 3-(2,2-dimetil-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-il)-benzonitrilo (Ejemplo J4) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como sólido blanco (92 mg) y utilizado en forma cruda en la siguiente etapa (Ejemplo 20).

Ejemplo K11

20 Ácido {2-[3-(3-Ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-4-tiazol-2-iletinil-fenil}-carbámico terc-butil éster.

Preparado a partir de ácido (2-amino-4-tiazol-2-iletinil-fenil)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G11) (89 mg, 0,28 mmol) y ácido 3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-propiónico etil éster (Pol. J. Chem, 1978, 25) (74 mg, 0,34 mmol) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un sólido amarillo claro (129 mg).

MS (ISP) 487 [(M+H)⁺]; p.f. 131 °C

Ejemplo K12

Ácido {2-[3-(3-Cloro-tiofen-2-il)-3-oxo-propionilamino]-4-piridin-2-il-fenil}-carbámico terc-butil éster.

Preparado a partir de ácido (2-amino-4-piridin-2-il-fenil)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G17) y 6-(3-cloro-tiofen-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxin-4-ona (Ejemplo J2) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un sólido marrón amorfo (145 mg).

MS (ISP) 472 [(M+H)⁺] y 494 [(M⁺Na)⁺t]

10 Ejemplo K13

Ácido {2-[3-(3-Ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-4-piridin-2-il-fenil}-carbámico terc-butil éster.

Preparado a partir de ácido (2-amino-4-piridin-2-il-fenil)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G17) y 3-(2,2-dimetil-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-il)-benzonitrilo (Ejemplo J4) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un sólido amarillo claro (90 mg).

MS (ISP) 457 [(M+H)⁺] y 479 [(M⁺Na)⁺].

Ejemplo K14

20 Ácido [3-(3-Oxo-3-tiofen-3-il-propionilamino)-bifenil-4-il]-carbámico terc-butil éster

Preparado a partir de ácido (3-amino-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G9) (144 mg, 0,51 mmol) y ácido 3-oxo-3-tiofen-3-il-propiónico etil éster (FR 7191887)

(151 mg, 0,76 mmol) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como una espuma amarilla (181 mg).

MS (ISN) 435 [(M+H)⁺].

Ejemplo K15

Ácido {3-[3-(3-Ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-3'-metil-bifenil-4-il}-carbámico terc-butil éster.

Preparado a partir de ácido (3-amino-3'-metil-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G20) y 3-(2,2-dimetil-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-il)-benzonitrilo (Ejemplo J4) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un aceite naranja viscoso (290 mg).

MS (ISP) 470 [(M+H)⁺], 492 [(M⁺Na)⁺] y 508 [(M⁺K)⁻].

10 Ejemplo K16

Ácido {3-[3-(3-Cloro-tiofen-2-il)-3-oxo-propionilamino]-2'-metil-bifenil-4-il}-carbámico terc-butil éster.

Preparado a partir de ácido (3-amino-2'-metil-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G23) y 6-(3-cloro-tiofen-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxin-4-ona (Ejemplo J2) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un aceite marrón viscoso (154 mg).

MS (ISP) 485 [(M+H)⁺], 507 [(M⁺Na)⁺] y 523 [(M⁺K)⁺].

Ejemplo K17

20 Ácido {4-Benzoil-2-[3-(3-cloro-fenil)-3-oxo-propionilamino]-fenil}-carbámico terc-butil éster.

Preparado a partir de ácido (2-amino-4-benzoil-fenil)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G24) (205 mg, 0,66 mmol) y 6-(3-cloro-fenil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxin-4-ona (Ejemplo J6) (174 mg, 0,73 mmol) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como una espuma marrón (232 mg).

MS (ISP) 493 [(M+H)⁺].

Ejemplo K18

Ácido {4-Benzoil-2-[3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-fenil}-carbámico terc-butil éster.

- Preparado a partir de ácido (2-amino-4-benzoil-fenil)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G24) (375 mg, 1,20 mmol) y ácido 3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-propiónico etil éster (PoZ. J. Cem, 1978, 25) (313 mg, 1,44 mmol) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un sólido amarillo claro (170 mg).
- 10 MS (ISP) 484 [(M+H)⁺], 501 [(M⁺NH₄)⁺] y 506 [(M⁺Na)⁺]; p.f. 168 °C (dec.)

Ejemplo K19

[4-Benzoil-2-(3-oxo-3-tiofen-2-il-propionilamino)-fenil]-carbámico ácido terc-butil éster.

- Preparado a partir de ácido (2-amino-4-benzoil-fenil)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G24) (259 mg, 0,5 mmol) y 2,2-dimetil-6-tiofen-2-il-[1,3]dioxin-4-ona (Ejemplo J1) (135 mg, 0,55 mmol) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un sólido amarillo claro (60 mg).
- 20 MS (ISP) 465 [(M+H)⁺]

Ejemplo K20 -

Ácido {3-[3-(3-Cloro-tiofen-2-il)-3-oxo-propionilamino]-bifenil-4-il}-carbámico terc-butil éster.

- Preparado a partir de ácido (3-amino-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G9) (100 mg, 0,35 mmol) y 6-(3-cloro-tiofen-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxin-4-ona (Ejemplo J2) (95 mg, 0,39 mmol) de conformidad con el pro-

cedimiento general K. Obtenido como un sólido blanco (127 mg).

MS (ISP) 471 [(M+H)⁺]; p.f. 165 °C.

Ejemplo K21

- 5 Ácido {3-[3-(3-Ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-3'-metoxi-bifenil-4-il}-carbámico terc-butil éster.

Preparado a partir de ácido (3-amino-3'-metoxi-bifenil-4-il)-carbámico. terc-butil éster (Ejemplo G25) y 3-(2,2-dimetil-6-oxo-6H-[1,3] dioxin-4-il)-benzonitrilo (Ejemplo

- 10 J4) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un sólido beige (238 mg).

MS (ISP) 486 [(M+H)⁺], 508 [(M⁺Na)⁺] y 524 [(M⁺K)⁺].

Ejemplo K22

- 15 Ácido [5-(6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-2-(3-oxo-3-tiofen-2-il-propionilamino)-fenil]-carbámico terc-butil éster

Preparado a partir de ácido [2-amino-4-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G31) (200 mg, 0,664 mmol) y 2,2-dimetil-6-tiofen-2-il-[1,3]dioxin-4-ona (Ejemplo J1) (140 mg, 0,665 mmol) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un sólido beige (235 mg).

MS (ISP) 454 [(M+H)⁺]

Ejemplo K23

- 25 Ácido {4-(6-Benziloxi-piridin-3-il)-2-[3-oxo-3-(3-trifluorometil-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbámico terc-butil éster.

Preparado a partir de ácido [2-amino-4-(6-benziloxi-

piridin-3-il)-fenil]-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G30) (203 mg, 0,52 mmol) y 2,2-dimetil-6-(3-trifluorometil-fenil)-[1,3]dioxin-4-ona (Ejemplo J5) (150 mg, 0,55 mmol) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido
5 como un sólido blanco (213 mg).

MS (ISP) 606 [(M+H)⁺]; p.f. 190 °C (dec.).

Ejemplo K24

Ácido {3-[3-(3-Ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-il}-carbámico terc-butil éster.

10 Preparado a partir de ácido (3-amino-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G27) y ácido 3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-propiónico etil éster (Pol. J. Cem, 1978, 25) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un semisólido marrón (94 mg).

15 MS (ISP) 540 [(M+H)⁺], 557 [(M⁺NH₄)⁺] y 562 [(M⁺Na)⁺].

Ejemplo K25

Ácido 4-{4-terc-Butoxicarbonilamino-3-[3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-fenil}-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico terc-butil éster

20 Preparado a partir de 4 ácido -(3-amino-4-terc-butoxicarbonilamino-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico terc-butil éster (Ejemplo G29) (544 mg, 1,4 mmol) y 3-(2,2dimetil-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-il)-benzonitrilo (Ejemplo J4) (336 mg, 1,5 mmol) de conformidad con
25 el procedimiento general K. Obtenido como un sólido color naranja (722 mg).

MS (ISP) 561 [(M+H)⁺]; p.f. 75-79 °C (dec.).

Ejemplo K26

Ácido {4-(6-Benziloxi-piridin-3-il)-2-[3-(3-cloro-tiofen-2-il)-3-oxo-propionilamino]-fenil}-carbámico terc-butyl éster

Preparado a partir de ácido [2-amino-4-(6-benziloxi-piridin-3-il)-fenil]-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo
5 G30) (216 mg, 0,55 mmol) y 6-(3-cloro-tiofen-2-il)-2,2-dimetil[1,3]dioxin-4-ona (Ejemplo J2) (142 mg, 0,58 mmol) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un sólido beige (172 mg).

MS (ISP) 578 [(M+H)⁺]; p.f. 158-159 °C (dec.).

10 Ejemplo K27

Ácido {2-[3-(3-Imidazol-1-il-fenil)-3-oxo-propionilamino]-4-feniletinil-fenil}-carbámico terc-butyl éster

Preparado a partir de ácido (2-amino-4-feniletinil-fenil)-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo G2) (154 mg, 0,5 mmol) y
15 6-(3-imidazol-1-il-fenil)-2,2-dimetil[1,3]dioxin-4-ona (Ejemplo J10) (135 mg, 0,5 mmol) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un aceite naranja (179 mg).

MS (ISN) 519 [(M-H)].

20 Ejemplo K28

Ácido {4-Benzofuran-2-il-2-[3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-fenil}-carbámico terc-butyl éster

Preparado a partir de ácido (2-amino-4-benzofuran-2-il-fenil)-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo G46) (324 mg,
25 1,0 mmol) y 3-(2,2-dimetil-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-il)-benzonitrilo (Ejemplo J4) (252 mg, 1,1 mmol) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un sólido amarillo (299 mg).

MS (ISP) 496 [(M+H)⁺]; p.f. 115 °C.

Ejemplo K29

Ácido {3-[3-(3-Ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-
[1,1';4',1''] terfenil-4-il}-carbámico terc-butil éster

5 Preparado a partir de ácido (3''-amino-[1,1';4',1'']-
terfenil-4''-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G32)
(159mg, 0,44 mmol) y 3-(2,2-dimetil-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-
il)benzonitrilo (Ejemplo J4) (111 mg, 0,49 mmol) de confor-
midad con el procedimiento general K. Obtenido como un
10 sólido blanco (156 mg).

MS (ISN) 530 [(M-H)⁻]; p.f. 214-216 °C.

Ejemplo K30

Ácido [2-[3-(3-Ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-4-(4-
trifluorometoxi-feniletinil)fenil]-carbámico
15 éster

Preparado a partir de ácido [2-amino-4-(4-trifluorometoxi-
feniletinil)-fenil]-carbámico terc-butil éster (Ejemplo
G36) (196 mg, 0,5 mmol) y 3-(2,2-dimetil-6-oxo-6H-
[1,3]dioxin-4-il)-benzonitrilo (Ejemplo J4) (126 mg, 0,55
20 mmol) de conformidad con el procedimiento general K. Ob-
tenido como un sólido blanco (175 mg).

MS (ISP) 564 [(M+H)⁺]; p.f. 152-154 °C.

Ejemplo K31

Ácido {2-[3-(3-Nitro-fenil)-3-oxo-propionilamino]-4-
25 feniletinil-fenil}-carbámico tert-butil éster

Preparado a partir de ácido (2-amino-4-feniletinil-fenil)-
carbámico terc-butil éster (Ejemplo G2) (1,1 g, 4,0 mmol) y
2,2-dimetil-6-(3-nitro-fenil)-[1,3]dioxin-4-ona (Ejemplo

J12) (1,23 g, 4,4 mmol) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un sólido amarillo claro (989 mg). MS (ISN) 498 [(M-H)⁻]; p.f. 177-179 °C.

Ejemplo K32

5 Ácido {3-[3-(3-Ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-4'-fluoro-bifenil-4-il}-carbámico terc-butyl éster

Preparado a partir de ácido (3-amino-4'-fluoro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo G39) y 3-(2,2-dimetil-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-il)-benzonitrilo (Ejemplo

10 J4) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un sólido amarillo (257 mg).

MS (ISP) 474 [(M+H)⁺]; p.f. 177-179°C

Ejemplo K33

15 Ácido {4-(4-Fluoro-feniletinil)-2-[3-(3-imidazol-1-il-fenil)-3-oxo-propionilamino]-fenil}-carbámico terc-butyl éster

Preparado a partir de ácido [2-amino-4-(4-fluoro-feniletinil)-fenil]-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo G33) y 6-(3-imidazol-1-il-fenil)-2,2-dimetil-[1,3] dioxin-

20 4-ona (Ejemplo J10) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un aceite naranja (207 mg).

MS (ISN) 537 [(M-H)⁻].

Ejemplo K34

25 Ácido {3-[3-(3-Imidazol-1-il-fenil)-3-oxo-propionilamino]-bifenil-4-il}-carbámico terc-butyl éster

Preparado a partir de ácido (3-amino-bifenil-4-il)-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo G9) (142 mg, 0,5 mmol) y 6-(3-imidazol-1-il-fenil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxin-4-ona

(Ejemplo J10) (170 mg, 0,63 mmol) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como una espuma amarillo claro (248 mg).

MS (ISN) 495 [(M-H)⁺].

5 Ejemplo K35

Ácido {4'-Fluoro-3-[3-(3-imidazol-1-il-fenil)-3-oxo-propionilamino]-bifenil-4-il}-carbámico terc-butil éster

Preparado a partir de ácido (3-amino-4'-fluoro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G39) y 6-(3-imidazol-1-il-fenil)-2,2-dimetil-[1,3] dioxin-4-ona (Ejemplo J. 10) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un sólido amarillo claro (489 mg).

MS (ISN) 513 [(M-H)⁺].

Ejemplo K36

15 Ácido (3-Amino-4'-metoxi-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster

Preparado a partir de ácido (3-amino-4'-metoxi-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G5) y 6-(3-imidazol-1-il-fenil)-2,2-dimetil-[1,3] dioxin-4-ona (Ejemplo J10) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un líquido amarillo (195 mg).

Ejemplo K37

25 Ácido {4-(4-Fluoro-feniletinil)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,4]-triazol-1-il-fenil)-propionilamino]fenil}-carbámico terc-butil éster

Preparado a partir de ácido [2-amino-4-(4-fluoro-feniletinil)-fenil]-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G33) y 2,2-dimetil-6-(3-[1,2,4] triazol-1-il-fenil)-[1,3]

dioxin-4-ona (Ejemplo J13) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un sólido amarillo (230 mg).

p.f. 131-139 °C.

5 Ejemplo K38

Ácido {4-(2-Fluoro-feniletinil)-2-[3-(3-imidazol-1-il-fenil)-3-oxo-propionilamino]-fenil}-carbámico terc-butyl éster

Preparado a partir de ácido [2-amino-4-(2-fluoro-feniletinil)-fenil]-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo G34) (245 mg, 0,75 mmol) y 6-(3-imidazol-1-il-fenil)-2,2-dimetil[1,3]dioxin-4-ona (Ejemplo J10) (300 mg, 1,1 mmol) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como una espuma amarillo-marrón (211 mg).

15 MS (ISN) 537 [(M-H)⁺].

Ejemplo K39

Ácido {4'-Fluoro-3-[3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-bifenil-4-il}-carbámico terc-butyl éster

Preparado a partir de ácido (3-amino-4'-fluoro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo G39) y 2,2-dimetil-6-(3-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-[1,3]dioxin-4-ona (Ejemplo J13) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como una espuma amarilla (233 mg).

Ejemplo K40

25 Ácido {4'-Ciano-3-[3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-bifenil-4-il}-carbámico terc-butyl éster

Preparado a partir de ácido (3-amino-4'-ciano-bifenil-4-il)-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo G40) y 3-(2,2-

dimetil-6-oxo-6H-[1,3] dioxin-4-il)-benzonitrilo (Ejemplo J4) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un sólido rojo claro (185 mg).

Ejemplo K41

- 5 Ácido {4'-Ciano-3-[3-(3-imidazol-1-il-fenil)-3-oxo-propionilamino]-bifenil-4-il}carbámico terc-butil éster
Preparado a partir de ácido (3-amino-4'-ciano-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G40) y 6-(3-imidazol-1-il-fenil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxin-4-ona (Ejemplo J10) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un sólido amarillo (228 mg).

Ejemplo K42

- Ácido {4'-Fluoro-3-[3-(3-nitro-fenil)-3-oxo-propionil-amino]-bifenil-4-il}carbámico terc-butil éster
15 Preparado a partir de ácido (3-amino-4'-fluoro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G39) y 2,2-dimetil-6-(3-nitro-fenil)-[1,3]dioxin-4-ona (Ejemplo J12) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un sólido amarillo claro (1,01 g).

20 Ejemplo K43

Ácido {4-(4-Fluoro-feniletinil)-2-[3-(2-imidazol-1-il-piridin-4-il)-3-oxopropionilamino]-fenil}carbámico terc-butil éster

- Preparado a partir de ácido [2-amino-4-(4-fluoro-feniletinil)-fenil]carbámico terc-butil éster (Ejemplo G33) y 6-(2-imidazol-1-il-piridin-4-il)-2,2-dimetil-[1,3]-dioxin-4-ona (Ejemplo J14) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un sólido marrón (284 mg).

MS (ISP) 540 [(M+H)⁺]; p.f. 169 °C.

Ejemplo K44

Ácido {4'-Fluoro-3-[3-(2-imidazol-1-il-piridin-4-il)-3-oxo-propionilamino]-bifenil-4-il}carbámico terc-butil éster

- 5 Preparado a partir de ácido (3-amino-4'-fluoro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G39) y 6-(2-imidazol-1-il-piridin-4-il)-2,2-dimetil-[1,3] dioxin-4-ona (Ejemplo J 14) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un sólido marrón (361 mg).

- 10 MS (ISP) 516 [(M+H)⁺]; p.f. 124 °C (dec.).

Ejemplo K45

Ácido [2'-Fluoro-3-[3-(3-imidazol-1-il-fenil)-3-oxo-propionilamino]-bifenil-4-il}carbámico terc-butil éster

- 15 Preparado a partir de ácido (3-amino-2'-fluoro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G37) y 6-(3-imidazol-1-il-fenil)-2,2-dimetil-[1,3] dioxin-4-ona (Ejemplo J10) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un sólido marrón (352 mg).

MS (ISP) 515 [(M+H)⁺]; p.f. 50-58 °C.

- 20 Ejemplo K46

Ácido {4-(6-Benziloxi-piridin-3-il)-2-[3-(3-imidazol-1-il-fenil)-3-oxo-propionilamino]-fenil}-carbámico terc-butil éster

- 25 Preparado a partir de ácido [2-amino-4-(6-benziloxi-piridin-3-il)-fenil]-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G30) (196 mg, 0,5 mmol) y 6-(3-imidazol-1-il-fenil)-2,2-dimetil[1,3]dioxin-4-ona (Ejemplo J10) (229 mg, 0,85 mmol) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido

como un sólido amarillo (209 mg).

MS (ISN) 602 [(M-H)⁻]; p.f. 79-83 °C.

Ejemplo K47

5 Ácido (4'-Fluoro-3-{3-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster

Preparado a partir de ácido (3-amino-4'-fluoro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G39) (362 mg, 1,2 mmol) y ácido 3-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-3-oxo-
10 propiónico terc-butil éster (Ejemplo H7) (300 mg, 1,0 mmol) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un sólido amarillo claro (392 mg).

MS (ISP) 529 [(M+H)⁺]; p.f. 124 °C.

Ejemplo K48

15 Ácido {2'-Fluoro-3-[3-(2-imidazol-1-il-piridin-4-il)-3-oxo-propionilamino]-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster

Preparado a partir de ácido (3-amino-2'-fluoro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G37) y 6-(2-imidazol-1-il-piridin-4-il)-2,2-dimetil-[1,3] dioxin-4-ona
20 (Ejemplo J 14) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un sólido color naranja (103 mg).

MS (ISP) 516 [(M+H)⁺].

Ejemplo K49

25 Ácido (4-(4-Fluoro-feniletinil)-2-{3-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-3-oxopropionilamino}-fenil)-carbámico terc-butil éster

Preparado a partir de ácido [2-amino-4-(4-fluoro-feniletinil)-fenil]-carbámico terc-butil éster (Ejemplo

G33) (392 mg, 1,2 mmol) y ácido 3-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-3-oxo-propiónico terc-butil éster (Ejemplo H7) (300 mg, 1,0 mmol) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un sólido amarillo (407 mg).

5 MS (ISP) 553 [(M+H)⁺]; p.f. 166 °C.

Ejemplo K50

Ácido {4'-Fluoro-3-[3-(3-imidazol-1-il-fenil)-3-oxo-propionilamino]-2'-metil-bifenil-4il}-carbámico terc-butyl éster

10 Preparado a partir de ácido (3-amino-3'-fluoro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo G41) (158 mg, 0,5 mmol) y 6-(3-imidazol-1-il-fenil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxin-4-ona (Ejemplo J10) (186 mg, 0,69 mmol) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un aceite naranja
15 (168 mg).

MS (ISP) 529 [(M+H)⁺].

Ejemplo K51

Ácido {4'-Fluoro-3-[3-(3-imidazol-1-il-fenil)-3-oxo-propionilamino]-2'-metoximetoxibifenil-4-il}-carbámico

20 terc-butyl éster

Preparado a partir de ácido (3-amino-4'-fluoro-2'-metoximetoxi-bifenil-4-il)-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo G42) (181 mg, 0,5 mmol) y 6-(3-imidazol-1-il-fenil)-2,2dimetil-[1,3]dioxin-4-ona (Ejemplo J10) (135 mg,
25 0,5 mmol) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como una sustancia amorfa amarilla (221 mg).

MS (ISN) 573 [(M-H)⁻].

Ejemplo K52

Ácido (2'-Fluoro-3-{3-[3-(2-metil-imidazol-1-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-bifenil-4il)-carbámico terc-butyl éster
Preparado a partir de ácido (3-amino-2'-fluoro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo G37) (362 mg, 1,2
5 mmol) y ácido 3-[3-(2-metil-imidazol-1-il)-fenil]-3-oxo-propiónico terc-butyl éster (Ejemplo H8) (300 mg, 1,0 mmol) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como una sustancia amorfa amarilla (312 mg).

MS (ISP) 529 [(M+H)⁺].

10 Ejemplo K53

Ácido (4'-Fluoro-3-{3-[3-(2-metil-imidazol-1-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-bifenil-4il)-carbámico terc-butyl éster
Preparado a partir de ácido (3-amino-4'-fluoro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo G39) (362 mg, 1,2
15 mmol) y ácido 3-[3-(2-metil-imidazol-1-il)-fenil]-3-oxo-propiónico terc-butyl éster (Ejemplo H8) (300 mg, 1,0 mmol) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como una sustancia amorfa amarilla (302 mg).

MS (ISP) 529 [(M+H)⁺].

20 Ejemplo K54

Ácido {3-[3-(3-Ciano-tiofen-2-il)-3-oxo-propionilamino]-4'-fluoro-bifenil-4-il}carbámico terc-butyl éster

Preparado a partir de ácido (3-amino-4'-fluoro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo G39) (302 mg, 1,0
25 mmol) y 6-(3-ciano-tiofen-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxin-4-ona (Ejemplo J3) (250 mg, 1,06 mmol) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un sólido amarillo claro (251 mg).

MS (ISP) 480 [(M+H)⁺]; p.f. 156-157 °C.

Ejemplo K55

Ácido {3-[3-(3-Ciano-tiofen-2-il)-3-oxo-propionilamino]-2'-fluoro-bifenil-4-il}-carbámico terc-butyl éster

- 5 Preparado a partir de ácido (3-amino-2'-fluoro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo G37) (302 mg, 1,0 mmol) y 6-(3-ciano-tiofen-2-il)-2,2-dimetil-[1,3]dioxin-4-ona (Ejemplo J3) (280 mg, 1,19 mmol) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un sólido amarillo
- 10 claro (446 mg).

MS (ISP) 480 [(M+H)⁺]; p.f. 63-66 °C.

Ejemplo K56

Ácido {4'-Fluoro-3-[3-oxo-3-(3-tetrazol-1-il-fenil)-propionilamino]-bifenil-4-il}-carbámico terc-butyl éster

- 15 Preparado a partir de ácido (3-amino-4'-fluoro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo G39) y ácido 3-oxo-3-(3-tetrazol-1-il-fenil)-propiónico etil éster (Ejemplo H15) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un sólido amarillo claro (159 mg).

- 20 MS (ISN) 515 [(M-H)⁻].

Ejemplo K57

Ácido {3-[3-(3-Ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-2'-fluoro-bifenil-4-il}-carbámico terc-butyl éster

- Preparado a partir de ácido (3-amino-2'-fluoro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo G37) y 3-(2,2-dimetil-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-il)-benzonitrilo (Ejemplo J4) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como una espuma amarillo claro (239 mg).
- 25

MS (ISP) 474 [(M+H)⁺].

Ejemplo K58

Ácido {2'-Fluoro-3-[3-oxo-3-(3-tetrazol-1-il-fenil)-propionilamino]-bifenil-4-il}-carbámico terc-butil éster

- 5 Preparado a partir de ácido (3-amino-2'-fluoro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G37) y ácido 3-oxo-3-(3-tetrazol-1-il-fenil)-propiónico etil éster (Ejemplo H15) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un sólido rojo claro (129 mg).

10 MS (ISP) 517 [(M+H)⁺].

Ejemplo K59

Ácido (3-{3-[3-(2,4-Dimetil-imidazol-1-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4'-fluorobifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster

- 15 Preparado a partir de ácido (3-amino-4'-fluoro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G39) (227 mg, 0,75 mmol) y ácido 3-[3-(2,4-dimetil-imidazol-1-il)-fenil]-3-oxopropiónico terc-butil éster (Ejemplo H9) (157 mg, 0,5 mmol) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como una sustancia amorfa amarilla (127 mg).

MS (ISP) 543 [(M+H)⁺].

Ejemplo K60

- Ácido (2-{3-[3-(2,4-Dimetil-imidazol-1-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-feniletinilfenil)-carbámico terc-butil
25 éster

Preparado a partir de ácido (2-amino-4-feniletinil-fenil)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G2) (231 mg, 0,75 mmol) y ácido 3-[3-(2,4-dimetil-imidazol-1-il)-fenil]-3-oxo-

propiónico terc-butil éster (Ejemplo H9) (157 mg, 0,5 mmol) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como una sustancia amorfa amarilla (140 mg).

MS (ISP) 549 [(M+H)⁺].

5 Ejemplo K61

Ácido {3-[3-(3-Cloro-tiofen-2-il)-3-oxo-propionilamino]-4'-fluoro-bifenil-4-il}-carbámico terc-butil éster

Preparado a partir de ácido (3-amino-4'-fluoro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G39) (360 mg, 1,2 mmol) y ácido 3-(3-cloro-tiofen-2-il)-3-oxo-propiónico etil éster

(Ejemplo H16) (350 mg, 1,5 mmol) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un sólido blanco-amarillo (353 mg).

15 MS (ISP) 489 [(M+H)⁺] y 491 [(M⁺2+H)⁺]; p.f. 168-169 °C.

Ejemplo K62

Ácido {2'-Fluoro-3-[3-(3-nitro-fenil)-3-oxo-propionilamino]-bifenil-4-il}-carbámico terc-butil éster

Preparado a partir de ácido (3-amino-2'-fluoro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G37) y 2,2-dimetil-6-(3-nitro-fenil)-[1,3]dioxin-4-ona (Ejemplo J12) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un sólido amarillo (113 mg).

MS (ISN) 492 [(M-H)⁻]; p.f. 167 °C.

25 Ejemplo K63

Ácido {3-[3-(2-Ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propionilamino]-4'-fluoro-bifenil-4-il}-carbámico terc-butil éster

Preparado a partir de ácido (3-amino-4'-fluoro-bifenil-4-

il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G39) y ácido 3-(2-ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propiónico terc-butil éster (Ejemplo H10) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un sólido rojo (118 mg).

5 Ejemplo K64

Ácido {3-[3-(2-Ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propionilamino]-2'-fluoro-bifenil-4-il}-carbámico terc-butil éster

Preparado a partir de ácido (3-amino-2'-fluoro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G37) y ácido 3-(2-ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propiónico terc-butil éster (Ejemplo H10) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un sólido blanco (151 mg).

p.f. 190 °C (dec.).

Ejemplo K65

15 Ácido {3-[3-(3-Ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-3'-fluoro-bifenil-4-il}-carbámico terc-butil éster

Preparado a partir de ácido (3-amino-3'-fluoro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G38) (151 mg, 0,5 mmol) y 3-(2,2-dimetil-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-il)-benzonitrilo (Ejemplo J4) (175 mg, 0,76 mmol) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un sólido color naranja (141 mg).

MS (ISP) 474 [(M+H)⁺]; p.f. 148-150 °C.

Ejemplo K66

25 Ácido {3'-Fluoro-3-[3-(3-imidazol-1-il-fenil)-3-oxo-propionilamino]-bifenil-4-il}-carbámico terc-butil éster

Preparado a partir de ácido (3-amino-3'-fluoro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G38) (151 mg, 0,5

mmol) y 6-(3-imidazol-1-il-fenil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxin-4-ona (Ejemplo J10) (135 mg, 0,5 mmol) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un sólido color naranja (150 mg).

5 MS (ISP) 515 [(M+H)⁺]; p.f. 70-83 °C.

Ejemplo K67

Ácido {2-[3-(2-Ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propionilamino]-4-feniletinil-fenil}-carbámico terc-butil éster

Preparado a partir de ácido (2-amino-4-feniletinil-fenil)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G2) y ácido 3-(2-ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propiónico terc-butil éster (Ejemplo H10) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un sólido blanco (174 mg).

p.f. 189°C (dec.).

15 Ejemplo K68

Ácido {2'-Fluoro-3-[3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-4-il-fenil)-propionilamino]-bifenil-4-il}-carbámico terc-butil éster

Preparado a partir de ácido (3-amino-2-Buoro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G37) (302 mg, 1,0 mmol) y ácido 3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-4-il-fenil)-propiónico terc-butil éster (Ejemplo H11) (345 mg, 1,2 mmol) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como una sustancia amorfa amarilla (207 mg).

MS (ISP) 516 [(M+H)⁺].

25 Ejemplo K69

Ácido {3-[3-(5-Ciano-tiofen-2-il)-3-oxo-propionilamino]-2'-fluoro-bifenil-4-il}-carbámico terc-butil éster

Preparado a partir de ácido (3-amino-2'-fluoro-bifenil-4-

il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G37) (302 mg, 1,0 mmol) y ácido 3-(5-ciano-tiofen-2-il)-3-oxo-propiónico terc-butil éster (Ejemplo H17) (276 mg, 1,1 mmol) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un
5 sólido amarillo (451 mg).

MS (ISP) 480 [(M+H)⁺]; p.f. 201 °C.

Ejemplo K70

Ácido (3-{3-[3-(2,4-Dimetil-imidazol-1-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-2'-fluorobifenil-4-il)-carbámico terc-butil
10 éster

Preparado a partir de ácido (3-amino-2'-fluoro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G37) (333 mg, 1,1 mmol) y ácido 3-[3-(2,4-dimetil-imidazol-1-il)-fenil]-3-oxo-propiónico terc-butil éster (Ejemplo H9) (314 mg, 1,0
15 mmol) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un sólido amarillo claro (374 mg).

MS (ISP) 543 [(M+H)⁺]; p.f. 145 °C.

Ejemplo K71

Ácido (2'-Fluoro-3-{3-[3-(2-metoximetilsulfanil-imidazol-1-il)-fenil]-3-oxopropionilamino}-bifenil-4-il)-carbámico
20 terc-butil éster

Preparado a partir de ácido (3-amino-2'-fluoro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G37) (303 mg, 1,0 mmol) y ácido 3-[3-(2-metoximetilsulfanil-imidazol-1-il)-fenil]-3-oxo-propiónico terc-butil éster (Ejemplo H12) (512
25 mg, 1,41 mmol) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un sólido amarillo claro (552 mg).

MS (ISN) 589 [(M-H)⁻]; p.f. 83-86 °C.

Ejemplo K72

Ácido {3-[3-(5-Ciano-2-fluoro-fenil)-3-oxo-propionilamino]-2'-fluoro-bifenil-4-il}-carbámico terc-butil éster

Preparado a partir de ácido (3-amino-2'-fluoro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G37) (302 mg, 1,0 mmol) y ácido 3-(5-ciano-2-fluoro-fenil)-3-oxo-propiónico etil éster (Ejemplo H18) (362 mg, 1,5 mmol) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un sólido amarillo-marrón (352 mg).

10 MS (ISP) 492 [(M+H)⁺]; p.f. 170 °C.

Ejemplo K73

Ácido {3-[3-(2-Ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propionilamino]-2',4'-difluoro-bifenil-4-il}-carbámico terc-butil éster

Preparado a partir de ácido (3-amino-2',4'-difluoro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G43) y ácido 3-(2-ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propiónico terc-butil éster (Ejemplo H10) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un sólido amarillo claro (207 mg).

MS (ISN) 491 [(M-H)⁻]; p.f. 160-161 °C.

20 Ejemplo K74

Ácido {2-[3-(2-Ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propionilamino]-4-isopropil-fenil}-carbámico terc-butil éster

Preparado a partir de ácido (2-amino-4-isopropil-fenil)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G47) y ácido 3-(2-ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propiónico terc-butil éster (Ejemplo H10) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un sólido amarillo claro (183 mg).

MS (ISN) 421 [(M-H)⁻]; p.f. 163-165 °C.

Ejemplo K75

Ácido (2'-Fluoro-3-{3-[2-(4-metil-imidazol-1-il)-tiazol-4-il]-3-oxo-propionilamino }-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster

- 5 Preparado a partir de ácido (3-amino-2-fluoro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G37) (151 mg, 0,5 mmol) y ácido 3-[2-(4-metil-imidazol-1-il)-tiazol-4-il]-3-oxopropiónico terc-butil éster (Ejemplo H20) (154 mg, 0,5 mmol) de conformidad con el procedimiento general K. Ob-
- 10 tenido como una sustancia amorfa amarilla (157 mg).

MS (ISN) 534 [(M-H)⁻].

Ejemplo K76

Ácido (4'-Fluoro-3-{3-[2-(4-metil-imidazol-1-il)-tiazol-4-il]-3-oxo-propionilamino}bifenil-4-il)-carbámico terc-butil

15 éster

- Preparado a partir de ácido (3-amino-4'-fluoro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G39) (151 mg, 0,5 mmol) y ácido 3-[2-(4-metil-imidazol-1-il)-tiazol-4-il]-3-oxopropiónico terc-butil éster (Ejemplo H20) (154 mg, 0,5
- 20 mmol) de conformidad con el procedimiento general K. Ob-
- tenido como una sustancia amorfa amarilla (225 mg).

MS (ISN) 534 [(M-H)⁻].

Ejemplo K77

Ácido {2'-Fluoro-3-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-bifenil-4-il}

25 carbámico terc-butil éster

Preparado a partir de ácido (3-amino-2'-fluoro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G37) (152 mg, 0,5

mmol) y ácido 3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-propiónico etil éster (Ejemplo H2) (200 mg, 0,77 mmol) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un aceite amarillo (191 mg).

5 MS (ISP) 516 [(M+H)⁺].

Ejemplo K78

Ácido {2-[3-(3-Ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-4-ciclopropil-fenil}-carbámico terc-butyl éster

Preparado a partir de ácido (2-amino-4-ciclopropil-fenil)-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo G48) y 3-(2,2-dimetil-6-oxo-6H-[1,3] dioxin-4-il)-benzonitrilo (Ejemplo J4) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un sólido amarillo claro (92 mg).

MS (EI) 419 (M⁺).

15 Ejemplo K79

Ácido {2-[3-(2-Ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propionilamino]-4-ciclopropil-fenil}-carbámico terc-butyl éster

Preparado a partir de ácido (2-amino-4-ciclopropil-fenil)-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo G48) y 4-(2,2-dimetil-6-oxo-6H-[1,3] dioxin-4-il)-piridina-2-carbonitrilo (Ejemplo J16) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un sólido amarillo claro (148 mg).

MS (ISP) 421 [(M+H)⁺].

Ejemplo K80

25 Ácido {4-Ciclopropil-2-[3-(3-imidazol-1-il-fenil)-3-oxo-propionilamino]-fenil}-carbámico terc-butyl éster

Preparado a partir de ácido (2-amino-4-ciclopropil-fenil)-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo G48) y 6-(3-imidazol-1-

il-fenil)-2,2-dimetil-[1,3] dioxin-4-ona (Ejemplo J 10) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un sólido amarillo claro (79 mg).

MS (ISP) 461 [(M+H)⁺].

5 Ejemplo K81

Ácido {4'-Fluoro-3-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-bifenil-4-il}carbámico terc-butil éster

Preparado a partir de ácido (3-amino-4'-fluoro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G39) (152 mg, 0,5

10 mmol) y ácido 3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-propiónico etil éster (Ejemplo H2) (200 mg, 0,77 mmol) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un aceite amarillo (107 mg).

MS (ISP) 516 [(M+H)⁺].

15 Ejemplo K82

Ácido {4-(4-Fluoro-feniletinil)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3] triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbámico terc-butil éster

Preparado a partir de ácido [2-amino-4-(4-fluoro-feniletinil)-fenil]-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G33) (163 mg, 0,5 mmol) y ácido 3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)propiónico etil éster (Ejemplo H2) (181 mg, 0,7 mmol) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un aceite amarillo (107 mg).

25 MS (ISP) 540 [(M+H)⁺].

Ejemplo K83

Ácido {4'-Fluoro-3-[3-(2-imidazol-1-il-tiazol-4-il)-3-oxo-propionilamino]-bifenil-4-il}carbámico terc-butil éster

Preparado a partir de ácido (3-amino-4'-fluoro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G39) (151 mg, 0,5 mmol) y ácido 3-(2-imidazol-1-il-tiazol-4-il)-3-oxo-propiónico terc-butil éster (Ejemplo H19) (235 mg, 0,8 mmol) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un aceite naranja (162 mg).

MS (ISP) 522 [(M+H)⁺].

Ejemplo K84

Ácido (4'-Fluoro-3-{3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster

Preparado a partir de ácido (3-amino-4'-fluoro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G39) (151 mg, 0,5 mmol) y ácido 3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propiónico terc-butil éster (Ejemplo H14) (190 mg, 0,63 mmol) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un sólido blanco (86 mg).

MS (ISP) 530 [(M+H)⁺]; p.f. 100-101 °C.

Ejemplo K85

Ácido {3-[3-(3-Ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-2',4'-difluoro-bifenil-4-il}-carbámico terc-butil éster

Preparado a partir de ácido (3-amino-2',4'-difluoro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G43) y 3-(2,2-dimetil-6-oxo-6H-[1,3] dioxin-4-il)-benzonitrilo (Ejemplo J4) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un aceite naranja (95 mg).

MS (ISP) 492 [(M+H)⁺].

Ejemplo K86

Ácido {2-[3-(3-Ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-4-

isopropil-fenil}-carbámico terc-butil éster

Preparado a partir de ácido (2-amino-4-isopropil-fenil)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G47) y 3-(2,2-dimetil-6-oxo-6H-[1,3] dioxin-4-il)-benzonitrilo (Ejemplo J4) de
5 conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un sólido rojo claro (100 mg).

MS (ISP) 422 [(M+H)⁺]; p.f. 179-180 °C.

Ejemplo K87

Ácido (4'-Fluoro-3-{3-[3-(2-metilsulfanil-imidazol-1-il)-
10 fenil]-3-oxo-propionilamino}bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster

Preparado a partir de ácido (3-amino-4'-fluoro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G39) y ácido 3-[3-(2-metilsulfanil-imidazol-1-il)-fenil]-3-oxo-propiónico
15 terc-butil éster (Ejemplo H13) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un aceite amarillo claro (181 mg).

MS (ISP) 561 [(M+H)⁺].

Ejemplo K88

20 Ácido (4-Isopropil-2-13-[3-(2-metil-imidazol-1-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-fenil)carbámico terc-butil éster

Preparado a partir de ácido (2-amino-4-isopropil-fenil)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G47) y 2,2-dimetil-6-[3-(2-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[1,3]dioxin-4-ona (Ejem-
25 plo J15) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un aceite amarillo (186 mg).

MS (ISP) 477 [(M+H)⁺].

Ejemplo K89

Ácido (2',4'-Difluoro-3-{3-[3-(2-metil-imidazol-1-il)-
fenil]-3-oxo-propionilamino})-

bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster

Preparado a partir de ácido (3-amino-2',4'-difluoro-

5 bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G43) y
2,2-dimetil-6-[3-(2-metil-imidazol-1-il)-fenil]-[1,3] di-
oxin-4ona (Ejemplo J15) de conformidad con el procedimiento
general K. Obtenido como un aceite amarillo (145 mg).

MS (ISP) 547 [(M+H)⁺].

10 Ejemplo K90

Ácido {2',4'-Difluoro-3-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-il-
fenil)-propionilamino]-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil
éster

Preparado a partir de ácido (3-amino-2',4'-difluoro-

15 bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G43) y
ácido 3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-propiónico etil
éster (Ejemplo H2) de conformidad con el procedimiento gen-
eral K. Obtenido como un aceite amarillo claro (164 mg).

MS (ISP) 534 [(M+H)⁺].

20 Ejemplo K91

Ácido {2'-Fluoro-3-[3-(2-imidazol-1-il-tiazol-4-il)-3-oxo-
propionilamino]-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster

Preparado a partir de ácido (3-amino-2'-fluoro-bifenil-4-
il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G37) (151 mg, 0,5

25 mmol) y ácido 3-(2-imidazol-1-il-tiazol-4-il)-3-oxo-
propiónico terc-butil éster (Ejemplo H19) (235 mg, 0,8
mmol) de conformidad con el procedimiento general K. Ob-
tenido como un sólido blanco (98 mg).

MS (ISP) 522 [(M+H)⁺]; p.f. 115-130 °C.

Ejemplo K92

Ácido {3-[3-(3-Ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-2',5'-difluoro-bifenil-4-il}-carbámico terc-butil éster

- 5 Preparado a partir de ácido (3-amino-2',5'-difluoro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G45) (160 mg, 0,5 mmol) y 3-(2,2-dimetil-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-il)-benzonitrilo (Ejemplo J4) (115 mg, 0,5 mmol) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como una sustancia
10 blanca amorfa (110 mg).

MS (ISN) 490 [(M-H)⁻].

Ejemplo K93

Ácido {2',5'-Difluoro-3-[3-oxo-3-(3-[1,2,3] triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-bifenil-4il}-carbámico terc-butil
15 éster

- Preparado a partir de ácido (3-amino-2',5'-difluoro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G45) (160 mg, 0,5 mmol) y ácido 3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-propiónico etil éster (Ejemplo H2) (130 mg, 0,5
20 mmol) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como sustancia blanquecina amorfa (129 mg).

MS (ISN) 532 [(M-H)⁻].

Ejemplo K94

- Ácido (2'-Fluoro-3-{3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-bifenil-4il)-carbámico terc-butil éster
25 Preparado a partir de ácido (3-amino-2'-fluoro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G37) (151 mg, 0,5 mmol) y ácido 3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-

propiónico terc-butil éster (Ejemplo H14) (190 mg, 0,63 mmol) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un sólido blanco (213 mg).

MS (ISN) 528 [(M-H)⁻]; p.f. 158-160 °C.

5 Ejemplo K95

Ácido {2',3'-Difluoro-3-[3-oxo-3-(3-[1,2,3] triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-bifenil-4il}-carbámico terc-butyl éster

Preparado a partir de ácido (3-amino-2',3'-difluoro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo G49) (160 mg, 0,5 mmol) y ácido 3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-propiónico etil éster (Ejemplo H2) (130 mg, 0,5 mmol) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como una sustancia amarilla amorfa (166 mg).

15 MS (ISP) 534 [(M+H)⁺].

Ejemplo K96

Ácido [2-[3-(3-Ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-4-(2,4-difluoro-feniletinil)-fenil]-carbámico terc-butyl éster

Preparado a partir de ácido [2-amino-4-(2,4-difluoro-feniletinil)-fenil]-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo G35) (172 mg, 0,5 mmol) y 3-(2,2-dimetil-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4il)-benzonitrilo (Ejemplo J4) (126 mg, 0,55 mmol) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un aceite naranja (198 mg).

25 MS (ISP) 516 [(M+H)⁺].

Ejemplo K97

Ácido [2-[3-(3-Ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-4-(2-fluoro-feniletinil)-fenil]-carbámico terc-butyl éster

Preparado a partir de ácido [2-amino-4-(2-fluoro-feniletinil)-fenil]-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G34) (163 mg, 0,5 mmol) y 3-(2,2-dimetil-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4il)-benzonitrilo (Ejemplo J4) (126 mg, 0,55 mmol) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un sólido marrón (143 mg).

MS (ISN) 496 [(M-H)⁻]; p.f. 216-217°C.

Ejemplo K98

Ácido [2-[3-(3-Ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-4-(4-fluoro-feniletinil)-fenil]-carbámico terc-butil éster

Preparado a partir de ácido [2-amino-4-(4-fluoro-feniletinil)-fenil]-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G33) (245 mg, 0,75 mmol) y 3-(2,2-dimetil-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4il)-benzonitrilo (Ejemplo J4) (190 mg, 0,825 mmol) de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido como un aceite amarillo (318 mg).

MS (ISN) 496 [(M-H)⁻].

Procedimiento general M (Esquema de síntesis B)

Preparación de 4,8-diaril-1,3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-onas, 4-aril-8-aroil-1,3dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-onas o 4-aril-8-ariletinil-1,3-dihidrobenczo[b] [1,4]diazepin-2-onas

Una suspensión del ácido {2-[3-aril-3-oxo-propionilamino]-4-aril-fenil}-carbámico terc-butil éster o ácido {2-[3-aril-3-oxo-propionilamino]-4-ariletinil-fenil}-carbámico terc-butil éster (1,0 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) [anisol o 1,3-dimetoxibenceno (5 a 20 mmol) puede añadirse si es necesario] se trató con TFA (0,5-5,0 ml) a 0 °C y la agitación se

continuó a 23 °C hasta que se comprobó mediante cromatografía en capa fina la completa consunción del material de partida. El solvente se eliminó al vacío, el residuo se trató con un poco de éter, tras lo cual cristalizó. El sólido se agitó con solución sat. NaHCO₃, se filtró, se lavó con H₂O y éter o mezclas de éter/hexano y se secó para rendir el compuesto del título, el cual si era necesario podía purificarse mediante cristalización a partir de THF/CH₂Cl₂/éter/hexano.

10 Ejemplo 1

3-(7-Yodo-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4] diazepin-2-il)-benzonitrilo

Preparado a partir de ácido 2-{3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-4-yodo-fenil}-carbámico terc-butil éster (Ejemplo K1) (1,15 g, 2,3 mmol) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido amarillo (880 mg).

MS (EI) 387 (M⁺); p.f. 198-200 °C (dec.)

Ejemplo 2

20 3-(4-Oxo-7-feniletinil-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4] diazepin-2-il)-benzonitrilo

Preparado a partir de ácido {2-[3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-4-feniletinil-fenil}carbámico terc-butil éster (Ejemplo K2) (230 mg, 0,48 mmol) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido amarillo claro (135 mg).

MS (EI) 361 (M⁺); p.f. 245 °C (dec.)

Ejemplo 3

3-(4-Oxo-7-p-toliletinil-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4]
diazepin-2-il)-benzonitrilo

Preparado a partir de ácido (2-amino-4-p-toliletinil-
fenil)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G3) (161 mg, 0,5
5 mmol) y 3-(2,2-dimetil-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-il)benzo-
nitrilo (Ejemplo J4) (183 mg, 0,6 mmol) de conformidad con
el procedimiento general K. Obtenido como un sólido amar-
illo claro (228 mg). Este material se desprotegió y se ci-
cló mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad
10 con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido
amarillo claro (86 mg).

MS (EI) 375 (M⁺); p.f. 236-239 °C (dec.).

Ejemplo 4

3-[7-(2-Cloro-feniletinil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo [b]
15 [1,4] diazepin-2-il]-benzonitrilo

Preparado a partir de ácido [2-amino-4-(2-cloro-
feniletinil)-fenil]-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G4)
(172 mg, 0,5 mmol) y 3-(2,2-dimetil-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-
il)benzonitrilo (Ejemplo J4) (230 mg, 0,7; mmol, 75% puro)
20 de conformidad con el procedimiento general K. Obtenido
como un sólido amarillo (321 mg). Este material se despro-
tegió y se cicló mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de
conformidad con el procedimiento general M.-Obtenido como
un sólido amarillo claro (148 mg).

25 MS (EI) 395 (M⁺) y 397 [(M⁺2)⁺]; p.f. 239-240 °C (dec.).

Ejemplo 5

4-(3-Cloro-fenil)-8-feniletinil-1,3-dihidro-benzo[b] [1,4]
diazepin-2-ona

Preparado a partir de ácido (2-amino-4-feniletinil-fenil)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G2) y 6-(3-clorofenil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxin-4-ona (Ejemplo J6) de conformidad con el procedimiento general K. Este material se
5 desprotegió y se cicló mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido color naranja (155 mg).

MS (EI): 370 (M⁺)

Ejemplo 6

10 3-[7-(4-Metoxi-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4] diazepin-2-il]-benzonitrilo

Preparado a partir de ácido {3-[3-(3-ciano-fenil)-3-oxopropionilamino]-4'-metoxi-bifenil-4il}-carbámico terc-butil éster (Ejemplo K3) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de
15 conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un polvo amarillo claro (122 mg).

MS (ISP) 368 [(M+H)⁺]; p.f. 236-237 °C (dec.).

Ejemplo 7

20 3-(4-Oxo-7-tiofen-3-il-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4] diazepin-2-il)-benzonitrilo

Preparado a partir de ácido {2-[3-(3-ciano-fenil)-3-oxopropionilamino]-4-tiofen-3-il-fenil}-carbámico terc-butil
- éster (Ejemplo K4) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de
conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como
25 un sólido beige (54 mg).

MS (EI) 343 (M⁺); p.f. 238-243 °C (dec.).

Ejemplo 8

3-(7-Furan-2-il-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4] diaze-

pin-2-il)-benzonitrilo

Preparado a partir de ácido {2-[3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-4-furan-2-il-fenil}carbámico terc-butil éster (Ejemplo K5) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un polvo marrón (73 mg).

MS (EI) 327 (M⁺); p.f. 205-210 °C (dec.).

Ejemplo 9

3-[7-(4-Etil-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4] diazepin-2-il]-benzonitrilo

Preparado a partir de ácido (3-amino-4'-etil-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G8) y 3-(2,2-dimetil-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-il)-benzonitrilo (Ejemplo J4) de conformidad con el procedimiento general K. El material obtenido se desprotegió y se cicló mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido beige (67 mg).

MS (EI) 365 (M⁺); p.f. 225-229 °C (dec.).

Ejemplo 10

3-(4-Oxo-7-fenil-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4] diazepin-2-il)-benzonitrilo

Preparado a partir de ácido {3-[3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-bifenil-4-il}-carbámico terc-butil - éster (Ejemplo K6) (268 mg, 0,59 mmol) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido blanco (188 mg).

MS (EI) 337 (M⁺); p.f. 238-240 °C (dec.).

Ejemplo 11

4-(3-Yodo-fenil)-8-feniletinil-1,3-dihidro-benzo [b] [1,4]
diazepin-2-ona

Preparado a partir de ácido {2-[3-(3-yodo-fenil)-3-óxo-propionilamino]-4-feniletinil-fenil}carbámico terc-butil
5 éster (Ejemplo K7) (871 mg, 1,5 mmol) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido amarillo claro (542 mg).
MS (EI) 462 (M⁺); p.f. 227-229 °C (dec.).

Ejemplo 12

10 8-Feniletinil-4-piridin-4-il-1,3-dihidro-benzo[b] [1,4]
diazepin-2-ona

Preparado a partir de ácido (2-amino-4-feniletinil-fenil)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G2) y 2,2-dimetil-6-piridin-4-il-[1,3]dioxin-4-ona (Ejemplo J9) de conformidad
15 con el procedimiento general K. El material obtenido se desprotegió y se cicló mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido marrón (50 mg).
MS (EI) 337 (M⁺); p.f. 198-200 °C (dec.).

20 Ejemplo 13

3-[7-(2-Metoxi-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4]
diazepin-2-il]-benzonitrilo

Preparado a partir de ácido (3-amino-2'-metoxi-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G10) y 3-(2,2-
25 dimetil-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-il)-benzonitrilo (Ejemplo J4) de conformidad con el procedimiento general K. El material obtenido se desprotegió y se cicló mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedi-

miento general M. Obtenido como polvo verde claro (30 mg).

MS (EI) 367 (M⁺)

Ejemplo 14

3-(7-Furan-3-il-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4] diaze-
5 pin-2-il)-benzonitrilo

Preparado a partir de ácido {2-[3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-
propionilamino]-4-furan-3-il-fenil}-carbámico terc-butil
éster (Ejemplo K9) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂:
de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido
10 como un polvo amarillo claro (73 mg).

MS (EI) 327 (M⁺); p.f. 228-233 °C (dec.).

Ejemplo 15

3-[7-(4-Cloro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4]
diazepin-2-il]-benzonitrilo
15 Preparado a partir de ácido (3-amino-4'-cloro-bifenil-4-
il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G12) y 3-(2,2-
dimetil-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-il)-benzonitrilo (Ejemplo
J4) de conformidad con el procedimiento general K. El mate-
rial obtenido se desprotegió y se cicló mediante
20 tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedi-
miento general M. Obtenido como un polvo amarillo (79 mg).

MS (EI) 371 (M⁺); p.f. 244-250 °C (dec.).

Ejemplo 16

3-[7-(4-Cloro-feniletinil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo [b]
25 [1,4] diazepin-2-il]-benzonitrilo

Preparado a partir de ácido [2-amino-4-(4-cloro-
feniletinil)-fenil]-carbámico terc-butil éster (Ejemplo
G13) (187 mg, 0,5 mmol) y 3-(2,2-dimetil-6-oxo-6H-

[1,3]dioxin-4-il)-benzonitrilo (Ejemplo J4) (184 mg, 0,6 mmol) de conformidad con el procedimiento general K. El material obtenido (234 mg) se desprotegió y se cicló mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂, de conformidad con el
5 procedimiento general M. Obtenido como un polvo amarillo claro (93 mg).

MS (EI) 395 (M⁺) y 397 [(M⁺2)⁺]; p.f. 237-240 °C (dec.).

Ejemplo 17

8-Fenil-4-tiofen-2-il-1,3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-
10 2-ona

Preparado a partir de ácido (3-amino-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G9) (69 mg, 0,243 mmol) y 2,2-dimetil-6-tiofen-2-il-[1,3]dioxin-4-ona (Ejemplo J1) (54 mg, 0,257 mmol) de conformidad con el procedimiento
15 general K. El material obtenido se desprotegió y se cicló mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂, de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido marrón (46 mg).

MS (ISP) 319 [(M+H)⁺].

Ejemplo 18

8-Feniletinil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-benzo
[b] [1,4] diazepin-2-ona

Preparado a partir de ácido (2-amino-4-feniletinil-fenil)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G2) y 2,2-dimetil-6-(3-triDuorometoxi-fenil)-[1,3] dioxin-4-ona (Ejemplo J8) de
25 conformidad con el procedimiento general K. El material obtenido se desprotegió y se cicló mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂, de conformidad con el procedimiento general M.

Obtenido como un sólido amarillo (157 mg).

MS (EI) 404 (M⁺).

Ejemplo 19

4-(3-Cloro-fenil)-8-fenil-1,3-dihidro-benzo [b] [1,4] di-
5 azepin-2-ona

Preparado a partir de ácido (3-amino-bifenil-4-il)-
carbámico terc-butil éster (Ejemplo G9) (284 mg, 1,0 mmol)
y 6-(3-Cloro-fenil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxin-4-ona (Ejemplo
J6) (358 mg, 1,2 mmol) de conformidad con el procedimiento
10 general K. El material obtenido (339 mg) se desprotegió y
se cicló mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformi-
dad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido
amarillo (188 mg).

MS (EI) 346 (M⁺) y 348 [(M⁺2)⁺]; p.f. 208 °C (dec.).

15 Ejemplo 20

3-(7-Naftalen-1-il-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4]
diazepin-2-il)-benzonitrilo

Preparado a partir de ácido {2-[3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-
propionilamino]-4-naftalen-1-ilfenil}-carbámico terc-butil
20 éster (Ejemplo K10) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂
de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido
como un polvo amarillo claro (41 mg).

MS (ISP) 388 [(M+H)⁺]; p.f. 240-245 °C (dec.)

Ejemplo 21

25 3-(4-Oxo-7-tiazol-2-iletinil-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4]
diazepin-2-il)-benzonitrilo

Preparado a partir de ácido {2-[3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-
propionilamino]-4-tiazol-2-iletinilfenil}-carbámico terc-

butil éster (Ejemplo K11) (119 mg, 0,24 mmol) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido amarillo (36 mg). MS (EI) 368 (M⁺); p.f. 230 °C (dec.).

5 Ejemplo 22

3-(4-Oxo-7-p-tolil-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4] diazepin-2-il)-benzonitrilo

Preparado a partir de ácido (3-amino-4'-metil-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G 16) y 3-(2,2-dimetil-6-oxo-6H-[1,3] dioxin-4-il)-benzonitrilo (Ejemplo J4) de conformidad con el procedimiento general K. El material obtenido se desprotegió y se cicló mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido blanco (76 mg).

15 MS (ISP) 352 [(M+H)⁺]; p.f. 242-245 °C (dec.).

Ejemplo 23

4-(3-Cloro-tiofen-2-il)-8-piridin-2-il-1,3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona

Preparado a partir de ácido {2-[3-(3-cloro-tiofen-2-il)-3-oxo-propionilamino]-4-piridin-2-ilfenil}-carbámico terc-butil éster (Ejemplo K12) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un polvo marrón claro (51 mg).

MS (EI) 353 (M⁺); p.f. 220-225 °C (dec.).

25 Ejemplo 24

3-(4-Oxo-7-tiofen-2-il-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4] diazepin-2-il)-benzonitrilo

Preparado a partir de ácido (2-amino-4-tiofen-2-il-fenil)-

carbámico terc-butil éster (Ejemplo G 18) y 3-(2,2-dimetil-6-oxo-6H-[1,3] dioxin-4-il)-benzonitrilo (Ejemplo J4) de conformidad con el procedimiento general K. El material obtenido se desprotegió y se cicló mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂, de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido amarillo claro (108 mg). MS (EI) 343 (M⁺); p.f. >250 °C (dec.).

Ejemplo 25

8-Yodo-4-tiofen-2-il-1,3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona

Preparado a partir de ácido (2-amino-4-yodo-fenil)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G1) y 2,2-dimetil-6-tiofen-2-il-[1,3]dioxin-4-ona (Ejemplo J1) de conformidad con el procedimiento general K. El material obtenido se desprotegió y se cicló mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂, de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido amarillo (30 mg).

MS (EI) 368 (M⁺); p.f. >260 °C.

Ejemplo 26

3-(4-Oxo-7-piridin-2-iletinil-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4] diazepin-2-il)-benzonitrilo

Preparado a partir de ácido (2-amino-4-piridin-2-iletinil-fenil)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G19) (124 mg, 0,4 mmol) y 3-(2,2-dimetil-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-il)-benzonitrilo (Ejemplo J4) (147 mg, 0,48 mmol) de conformidad con el procedimiento general K. El material obtenido (199 mg) se desprotegió y se cicló mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂, de conformidad con el procedimiento general M.

Obtenido como un sólido amarillo (124 mg).

MS (EI) 362 (M⁺); p.f. 229-231 °C (dec.).

Ejemplo 27

4-(3-Metoxi-fenil)-8-feniletinil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]

5 diazepin-2-ona

Preparado a partir de ácido (2-amino-4-feniletinil-fenil)-
carbámico terc-butil éster (Ejemplo G2) y 2,2-dimetil-6-(3-
metoxi-fenil)-[1,3]dioxin-4-ona (Ejemplo J11) de conformi-
dad con el procedimiento general K. El material obtenido se
10 desprotegió y se cicló mediante tratamiento con TFA en
CH₂Cl₂ de conformidad con el procedimiento general M. Ob-
tenido como un sólido amarillo claro (131 mg).

MS (EI) 366 (M⁺).

Ejemplo 28

15 3-(4-Oxo-7-piridin-2-il-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4] di-
azepin-2-il)-benzonitrilo

Preparado a partir de ácido {2-[3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-
propionilamino]-4-piridin-2-il-fenil}carbámico terc-butil
éster (Ejemplo K13) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂,
20 de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido
como un polvo marrón (29 mg).

MS (EI) 338 (M⁺); p.f. 243-244 °C (dec.).

Ejemplo 29

8-Fenil-4-tiofen-3-il-1,3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-
25 2-ona

Preparado a partir de ácido [3-(3-oxo-3-tiofen-3-il-
propionilamino)-bifenil-4-il]-carbámico terc-butil éster
(Ejemplo K14) (110 mg, 0,25 mmol) mediante tratamiento con

TFA en CH₂Cl₂, de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido amarillo claro (53 mg).

MS (EI) 318 (M⁺); p.f. 233 °C (dec.).

Ejemplo 30

5 3-(4-Oxo-7-m-tolil-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4] diazepin-2-il)-benzonitrilo

Preparado a partir de ácido {3-[3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-3'-metil-bifenil-4-il}carbámico terc-butil éster (Ejemplo K15) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂, de
10 conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un polvo amarillo claro (145 mg).

MS (ISP) 352 [(M+H)⁺]; p.f. 248-251 °C (dec.).

Ejemplo 31

15 3-[7-(3,4-Dicloro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4] diazepin-2-il]-benzonitrilo

Preparado a partir de ácido (3-amino-3',4'-dicloro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G21) y 3-(2,2-dimetil-6-oxo-6H-[1,3] dioxin-4-il)-benzonitrilo (Ejemplo J4) de conformidad con el procedimiento general K. El mate-
20 rial obtenido se desprotegió y se cicló mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂, de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido amarillo claro (150 mg).

MS (EI) 405 (M⁺); p.f. 252-255 °C (dec.).

25 Ejemplo 32

8-Fenil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona

Preparado a partir de ácido (3-amino-bifenil-4-il)-

carbámico terc-butil éster (Ejemplo G9) (284 mg, 1,0 mmol) y 2,2-dimetil-6-(3-trifluorometil-fenil)-[1,3] dioxin-4-ona (Ejemplo J5) (408 mg, 1,2 mmol) de conformidad con el procedimiento general K. El material obtenido (392 mg) se desprotegió y se cicló mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂, de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido amarillo (238 mg).

MS (EI) 380 (M⁺); p.f. 210 °C (dec.).

Ejemplo 33

10 3-[7-(2-Cloro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4] diazepin-2-il]-benzonitrilo

Preparado a partir de ácido (3-amino-2'-cloro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G22) y 3-(2,2-dimetil-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-il)-benzonitrilo (Ejemplo J4) de conformidad con el procedimiento general K. El material obtenido se desprotegió y se cicló mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un polvo blanco (43 mg).

MS (ISP) 372 [(M+H)⁺]; p.f. 240-244 °C (dec.).

20 Ejemplo 34

4-(3-Cloro-tiofen-2-il)-8-o-tolil-1-3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona

Preparado a partir de ácido {3-[3-(3-cloro-tiofen-2-il)-3-oxo-propionilamino]-2'-metilbifenil-4-il}-carbámico terc-butil éster (Ejemplo K16) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un polvo amarillo claro (60 mg).

MS (ISP) 366 (M⁺) y 368 [(M⁺2)⁺]; p.f. 247-248 °C (dec.).

Ejemplo 35

8-Benzoil-4-(3-cloro-fenil)-1,3-dihidro-benzo [b] [1,4]
diazepin-2-ona

Preparado a partir de ácido {4-benzoil-2-[3-(3-cloro-
5 fenil)-3-oxo-propionilamino]-fenil}-carbámico terc-butil
éster (Ejemplo K17) (193 mg, 0,39 mmol) mediante
tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedi-
miento general M. Obtenido como un sólido amarillo claro
(93 mg).

10 MS (EI) 374 (M⁺) y 376 [(M⁺)⁺]; p.f. 199-202 °C (dec.).

Ejemplo 36

3-(7-Benzoil-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4] diazepin-
2-il)-benzonitrilo

Preparado a partir de ácido {4-benzoil-2-[3-(3-ciano-
15 fenil)-3-oxo-propionilamino]-fenil}-carbámico terc-butil
éster (Ejemplo K18) (263 mg, 0,54 mmol) mediante
tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedi-
miento general M. Obtenido como un sólido color naranja (77
mg).

20 MS (EI) 365 (M⁺); p.f. 207 °C (dec.).

Ejemplo 37

8-Benzoil-4-tiofen-2-il-1,3-dihidro-benzo [b] [1,4] diaze-
pin-2-ona

Preparado a partir de ácido [4-benzoil-2-(3-oxo-3-tiofen-2-
25 il-propionilamino)-fenil]-carbámico terc-butil éster (Ejem-
plo K19) (54 mg, 0,12 mmol) mediante tratamiento con TFA en
CH₂Cl₂ de conformidad con el procedimiento general M. Ob-
tenido como un sólido amarillo (8 mg).

MS (EI) 346 (M⁺).

Ejemplo 38

4-(3-Cloro-tiofen-2-il)-8-fenil-1,3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona

- 5 Preparado a partir de ácido {3-[3-(3-cloro-tiofen-2-il)-3-oxo-propionilamino]-bifenil-4-il}carbámico terc-butil éster (Ejemplo K20) (100 mg, 0,21 mmol) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido amarillo (93 mg).

- 10 MS (EI) 352 (M⁺) y 354 [(M⁺)⁺]; p.f. 228 °C (dec.).

Ejemplo 39

3-[7-(3-Metoxi-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4] diazepin-2-il]-benzonitrilo

- 15 Preparado a partir de ácido {3-[3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-3'-metoxi-bifenil-4il}-carbámico terc-butil éster (Ejemplo K21) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un polvo amarillo claro (118 mg).

MS (ISP) 368 [(M+H)⁺]; p.f. 240-243 °C (dec.).

- 20 Ejemplo 40

3-(4-Oxo-7-piridin-3-il-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4] diazepin-2-il)-benzonitrilo

- Preparado a partir de ácido (2-amino-4-piridin-3-il-fenil)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G26) y 3-(2,2-dimetil-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-il)-benzonitrilo (Ejemplo J4) de conformidad con el procedimiento general K. El material obtenido se desprotegió y se cicló mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedimiento general M.

Obtenido como un polvo beige (161 mg).

MS (EI) 338 (M⁺); p.f. 210-214 °C (dec.).

Ejemplo 41

8-(6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-4-tiofen-2-il-1,3-

5 dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona

Preparado a partir de ácido [5-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-2-(3-oxo-3-tiofen-2-ilpropionilamino)-fenil]-

carbámico terc-butil éster (Ejemplo K22) (127 mg, 0,28 mmol) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂, de conformidad

10 con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido amarillo (57 mg).

MS (ISP) 336 [(M+H)⁺]; p.f. >250 °C.

Ejemplo 42

8-(6-Benziloxi-piridin-3-il)-4-(3-trifluorometil-fenil)-

15 1,3-dihidrobenzo[b] [1,4]diazepin-2-ona

Preparado a partir de ácido {4-(6-benziloxi-piridin-3-il)-2-[3-oxo-3-(3-trifluorometil-fenil)propionilamino]-fenil}-

carbámico terc-butil éster (Ejemplo K 23) (198 mg, 0,33 mmol) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂, de conformidad

20 con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido amarillo (49 mg).

MS (ISP) 488 [(M+H)⁺]; p.f. 195 °C (dec.).

Ejemplo 43

3-[4-Oxo-7-(4-trifluorometoxi-fenil)-4,5-dihidro-3H-

25 benzo[b] [1,4]diazepin-2-il]benzonitrilo

Preparado a partir de ácido {3-[3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-4'-trifluorometoxibifenil-4-il}-carbámico

terc-butil éster (Ejemplo K24) mediante tratamiento con TFA

en CH₂Cl₂, de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un polvo amarillo claro (23 mg).

MS (EI) 421 (M⁺); p.f. 237-241 °C (dec.).

Ejemplo 44

5 3-(4-Oxo-7-piridin-4-il-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4] diazepin-2-il)-benzonitrilo

Preparado a partir de ácido (2-amino-4-piridin-4-il-fenil)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G28) y 3-(2,2-dimetil-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-il)-benzonitrilo (Ejemplo J4) de

10 conformidad con el procedimiento general K. El material obtenido se desprotegió y se cicló mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂, de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como a sólido rojo pardo (25 mg).

MS (EI) 338 (M⁺); p.f. >200 °C (dec.).

15 Ejemplo 45

3-[7-(1-Bencenosulfonil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4] diazepin-2-il]-benzonitrilo

Preparado a partir de 3-[4-oxo-7-(1,2,3,6-tetrahidro-20 piridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4] diazepin-2-il]-benzonitrilo [preparado a partir de ácido 4-{4-terc-butoxicarbonilamino

3-[3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-fenil}-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico terc-butil éster (Ejemplo

25 K25) (690 mg, 1,23 mmol) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂, de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido marrón (309 mg)} (56 mg, 0,164 mmol) y bencenosulfonil cloruro (0,164 mmol) en THF (2 ml) a 23

°C. Obtenido como un sólido marrón (40 mg).

MS (ISP) 483 [(M+H)⁺]; p.f. 92-95 °C (dec.).

Ejemplo 46

3-[7-(1-Metanosulfonil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-4-
5 oxo-4,5-dihidro-3h-benzo [b] [1,4] diazepin-2-il]-
benzonitrilo

Preparado a partir de 3-[4-oxo-7-(1,2,3,6-tetrahidro-
piridin-4-il)-4,5-dihidro-3h-benzo [b] [1,4] diazepin-2-
il]-benzonitrilo [preparado a partir de ácido 4-{4-terc-
10 butoxicarbonilamino-3-[3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-
propionilamino]-fenil}-3,6-dihidro-2H-piridina-1-
carboxílico terc-butyl éster (Ejemplo K25) (690 mg, 1,23
mmol) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad
con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido
15 marrón (309 mg)] (60 mg, 0,175 mmol), metanosulfonil
cloruro (0,014 ml, 0,175 mmol) y Et₃N (0,025 ml, 0,175 mmol)
en THF (3 ml) a 23 °C. Obtenido como un sólido color
naranja (35 mg).

MS (ISP) 421 [(M+H)⁺]; p.f. 211-213 °C (dec.).

20 Ejemplo 47

3-[7-(1-Acetil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-4-oxo-4,5-
dihidro-3h-benzo [b] [1,4] diazepin-2-il]-benzonitrilo

Preparado a partir de 3-[4-oxo-7-(1,2,3,6-tetrahidro-
piridin-4-il)-4,5-dihidro-3h-benzo[b] [1,4] diazepin-2-il]-
25 benzonitrilo [preparado a partir de 4-{4-terc-butoxi-
carbonilamino-3-[3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-
fenil}-3,6-dihidro-2H-piridina-1carboxílico ácido terc-
butyl éster (Ejemplo K25) (690 mg, 1,23 mmol) mediante

tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido marrón (309 mg) (54 mg, 0,158 mmol) y Ac-O (0,017 ml, 0,173 mmol) en THF (3 ml) a 23 °C. Obtenido como un sólido color naranja (65 mg).

5 MS (EI) 384 (M⁺); p.f. 220-222 °C (dec.).

Ejemplo 48

8-(6-Benziloxi-piridin-3-il)-4-(3-cloro-tiofen-2-il)-1,3-dihidrobenzo [b] [1,4] diazepin-2-ona

Preparado a partir de ácido {4-(6-benziloxi-piridin-3-il)-
10 2-[3-(3-cloro-tiofen-2-il)-3-oxopropionilamino]-fenil}-carbámico terc-butil éster (Ejemplo K26) (172 mg, 0,3 mmol) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido amarillo (38 mg).

15 MS (ISP) 460 [(M+H)⁺]; p.f. 213-215 °C (dec.).

Ejemplo 49

3-[7-(4-Metoxi-feniletinil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4] diazepin-2-il]-benzonitrilo

Preparado a partir de 3-(7-yodo-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo
20 [b] [1,4] diazepin-2-il)-benzonitrilo (Ejemplo 1) (290 mg, 0,75 mmol) y 4-metoxi-fenilacetileno (350 mg, 1,57 mmol) de conformidad con el procedimiento general F. Obtenido como un sólido amarillo claro (172 mg).

MS (EI) 391 (M⁺); p.f. 234-235 °C (dec.).

25 Ejemplo 50

3-(4-Oxo-7-tiofen-2-iletinil-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4] diazepin-2-il)-benzonitrilo

Preparado a partir de 3-(7-yodo-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo

[b] [1,4] diazepin-2-il)-benzonitrilo (Ejemplo 50) (185 mg, 0,48 mmol) y 2-etiniltiofeno (78 mg, 0,72 mmol) [preparado a partir de 2-tiofenocarboxaldehido de conformidad con J. Org. Cem. 1982, 47, 2201-2204] de conformidad con el procedimiento general F. Obtenido como un sólido amarillo claro (146 mg).

MS (EI) 367 (M^+); p.f. 235-238 °C (dec.).

Ejemplo 51

3-[7-(2,3-Difluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo [b]

10 [1,4] diazepin-2-il]-benzonitrilo

Preparado a partir de ácido {3-[3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-2',3'-dinuoro-bifenil-4il}-carbámico terc-butil éster (Ejemplo K8) (35 mg, 0,07 mmol) mediante tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido gris (23 mg).

MS (ISP) 374 [$(M+H)^+$]; p.f. 240 °C.

Ejemplo 52

4-(3-Imidazol-1-il-fenil)-8-feniletinil-1,3-dihidro-benzo

[b] [1,4] diazepin-2-ona

20 Preparado a partir de ácido {2-[3-(3-imidazol-1-il-fenil)-3-oxo-propionilamino]-4-feniletinilfenil}-carbámico terc-butil éster (Ejemplo K27) (170 mg, 0,33 mmol) mediante tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido marrón (64 mg).

25 MS (EI) 402 (M^+); p.f. 193-196 °C.

Ejemplo 53

3-(7-Benzofuran-2-il-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4]

diazepin-2-il)-benzonitrilo

Preparado a partir de ácido {4-benzofuran-2-il-2-[3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-fenil}-carbámico terc-butil éster (Ejemplo K28) (255 mg, 0,51 mmol) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂, de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido amarillo (260 mg).

MS (EI) 377 (M⁺); p.f. >250 °C.

Ejemplo 54

3-(7-Bifenil-4-il-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4] diazepin-2-il)-benzonitrilo

Preparado a partir de ácido {3-[3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-[1,1';4',1'']terfenil-4-il}-carbámico terc-butil éster (Ejemplo K29) (135 mg, 0,25 mmol) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂, de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido amarillo claro (100 mg).

MS (EI) 413 (M⁺); p.f. 251-253 °C.

Ejemplo 55

3-[4-Oxo-7-(4-trifluorometoxi-feniletinil)-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4] diazepin-2-il]-benzonitrilo

Preparado a partir de ácido [2-[3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-4-(4-trifluorometoxifeniletinil)-fenil]-carbámico terc-butil éster (Ejemplo K30) (170 mg, 0,3 mmol) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂, de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido beige (112 mg).

MS (EI) 445 (M⁺); p.f. 239-241 °C.

Ejemplo 56

4-(3-Nitro-fenil)-8-feniletinil-1,3-dihidro-benzo [b] [1,4]
diazepin-2-ona

Preparado a partir de ácido {2-[3-(3-nitro-fenil)-3-oxo-
propionilamino]-4-feniletinil-fenil}carbámico terc-butil
5 éster (Ejemplo K31) (970 mg, 1,94 mmol) mediante
tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedi-
miento general M. Obtenido como un sólido amarillo claro
(631 mg).

MS (EI) 381 (M⁺); p.f. 228-229 °C.

10 Ejemplo 57

3-[7-(4-Fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dibidro-3H-benzo [b] [1,4]
diazepin-2-il]-benzonitrilo

Preparado a partir de ácido {3-[3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-
propionilamino]-4'-fluoro-bifenil-4-il}carbámico terc-butil
15 éster (Ejemplo K32) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂
de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido
como un sólido color naranja (141 mg).

MS (EI) 355 (M⁺).

Ejemplo 58

20 8-(4-Fluoro-feniletinil)-4-(3-imidazol-1-il-fenil)-1,3-
dihidro

benzo[b] [1,4]diazopin-2-ona

Preparado a partir de ácido {4-(4-fluoro-feniletinil)-2-[3-
(3-imidazol-1-il-fenil)-3-oxopropionilamino]-fenil}-
25 carbámico terc-butil éster (Ejemplo K33) mediante
tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedi-
miento general M. Obtenido como un sólido beige (89 mg).

MS (EI) 420 (M⁺); p.f. 216-218 °C.

Ejemplo 59

4-(3-Imidazol-1-il-fenil)-8-fenil-1,3-dihidro-benzo [b]
[1,4] diazepin-2-ona

Preparado a partir de ácido {3-[3-(3-imidazol-1-il-fenil)-
5 3-oxo-propionilamino]-bifenil-4-il}carbámico terc-butil
éster (Ejemplo K34) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂
de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido
como un sólido amarillo claro (125 mg).

MS (EI) 378 (M⁺); p.f. 201-205 °C.

10 Ejemplo 60

8-(4-Fluoro-fenil)-4-(3-imidazol-1-il-fenil)-1,3-dihidro-
benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona

Preparado a partir de ácido {4'-fluoro-3-[3-(3-imidazol-1-
il-fenil)-3-oxo-propionilamino]-bifenil-4-il}-carbámico
15 terc-butil éster (Ejemplo K35) mediante tratamiento con TFA
en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedimiento general M.
Obtenido como un sólido color naranja (261 mg).

MS (EI) 396 (M⁺).

Ejemplo 61

20 4-(3-Imidazol-1-il-fenil)-8-(4-metoxi-fenil)-1,3-dihidro-
benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona

Preparado a partir de ácido {3-amino-4'-metoxi-bifenil-4-
il}-carbámico terc-butil éster (Ejemplo K36) mediante
tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedi-
25 miento general M. Obtenido como un sólido amarillo claro
(100 mg).

MS (EI) 408 (M⁺); p.f. 207-208°C.

Ejemplo 62

8-(4-Fluoro-feniletinil)-4-(3-[1,2,4] triazol-1-il-fenil)-
1,3-dihidrobenczo[b] [1,4]diazepin-2-ona

Preparado a partir de ácido {4-(4-fluoro-feniletinil)-2-[3-
oxo-3-(3-[1,2,4] triazol-1-il-fenil)propionilamino]-fenil}-
5 carbámico terc-butil éster (Ejemplo K37) mediante
tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedi-
miento general M. Obtenido como un sólido amarillo (156
mg).

MS (EI) 421 (M⁺); p.f. 217-218 °C.

10 Ejemplo 63

8-(2-Fluoro-feniletinil)-4-(3-imidazol-1-il-fenil)-1,3-
dihidrobenczo [b] [1,4] diazepin-2-ona

Preparado a partir de ácido {4-(2-fluoro-feniletinil)-2-[3-
(3-imidazol-1-il-fenil)-3-oxopropionilamino]-fenil}-

15 carbámico terc-butil éster (Ejemplo K38) mediante
tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedi-
miento general M. Obtenido como un sólido amarillo (99 mg).

MS (EI) 420 (M⁺); p.f. 201-203 °C.

Ejemplo 64

20 8-(4-Fluoro-fenil)-4-(3-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-1,3-
dihidro-benczo [b] [1,4] diazepin-2-ona

Preparado a partir de ácido {4'-fluoro-3-[3-oxo-3-(3-
[1,2,4] triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-bifenil-4-il}-
carbámico terc-butil éster (Ejemplo K39) mediante

25 tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedi-
miento general M. Obtenido como un sólido amarillo claro
(115 mg).

MS (EI) 397 (M⁺); p.f. 241-245 °C.

Ejemplo 65

3-[7-(4-Ciano-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b] [1,4]
diazepin-2-il]-benzonitrilo

Preparado a partir de ácido {4'-ciano-3-[3-(3-ciano-fenil)-
5 3-oxo-propionilamino]-bifenil-4-il}carbámico terc-butil
éster (Ejemplo K40) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂
de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido
como un sólido amarillo claro (102 mg).

MS (EI) 362 (M⁺); p.f. 240 °C (dec.).

10 Ejemplo 66

4-[2-(3-Imidazol-1-il-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo [b]
[1,4] diazepin-7-il]-benzonitrilo

Preparado a partir de ácido {4'-ciano-3-[3-(3-imidazol-1-
il-fenil)-3-oxo-propionilamino]-bifenil-4-il}-carbámico
15 tert-butil éster (Ejemplo K41) mediante tratamiento con TFA
en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedimiento general M.
Obtenido como un sólido amarillo claro (128 mg).

MS (EI) 403 (M⁺); p.f. 209-213 °C (dec.).

Ejemplo 67

20 8-(4-Fluoro-fenil)-4-(3-nitro-fenil)-1,3-dihidro-benzo [b]
[1,4] diazepin-2-ona

Preparado a partir de ácido {4'-fluoro-3-[3-(3-nitro-
fenil)-3-oxo-propionilamino]-bifenil-4-il}carbámico terc-
butil éster (Ejemplo K42) mediante tratamiento con TFA en
25 CH₂Cl₂ de conformidad con el procedimiento general M. Ob-
tenido como un sólido amarillo claro (719 mg).

MS (ISP) 376 [(M+H)⁺]; p.f. 220-226 °C (dec.).

Ejemplo 68

8-(4-Fluoro-feniletinil)-4-(2-imidazol-1-il-piridin-4-il)-
1,3-dihidrobenczo[b] [1,4]diazepin-2-ona

Preparado a partir de ácido {4-(4-fluoro-feniletinil)-2-[3-(2-imidazol-1-il-piridin-4-il)-3-oxopropionilamino]-fenil}-
5 carbámico terc-butil éster (Ejemplo K43) mediante
tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedi-
miento general M. Obtenido como un sólido amarillo claro
(189 mg).

MS (ISP) 422 [(M+H)⁺]; p.f. 206 °C (dec.).

10 Ejemplo 69

8-(4-Fluoro-fenil)-4-(2-imidazol-1-il-piridin-4-il)-1,3-
dihidrobenczo[b] [1,4]diazepin-2-ona

Preparado a partir de ácido {4'-fluoro-3-[3-(2-imidazol-1-
il-piridin-4-il)-3-oxo-propionilamino]-bifenil-4-il}-

15 carbámico terc-butil éster (Ejemplo K43) mediante
tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedi-
miento general M. Obtenido como un sólido amarillo claro
(209 mg).

MS (ISP) 398 [(M+H)⁺]; p.f. 213 °C (dec.).

20 Ejemplo 70

4-(3-Amino-fenil)-8-(4-fluoro-fenil)-1,3-dihidro-benzo [b]
[1,4] diazepin-2-ona

Preparado a partir de 8-(4-fluoro-fenil)-4-(3-nitro-fenil)-
1,3-dihidrobenczo[b] [1,4]diazepin-2-ona (Ejemplo 67) medi-
25 ante hidrogenación catalítica con Níquel Raney de conformi-
dad con el procedimiento general G (método a). Obtenido
como un sólido amarillo claro (16 mg).

MS (ISP) 346 [(M+H)⁺]; p.f. 210-217 °C (dec.).

Ejemplo 71

8-(2-Fluoro-fenil)-4-(3-imidazol-1-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona

Preparado a partir de ácido {2'-fluoro-3-[3-(3-imidazol-1-il-fenil)-3-oxo-propionilamino]-bifenil-4-il}-carbámico
5 terc-butil éster (Ejemplo K45) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido amarillo claro (176 mg).

MS (ISP) 397 [(M+H)⁺]; p.f. 179-182 °C.

10 Ejemplo 72

N-{3-[7-(4-Fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4] diazepin-2-il]-fenil}-acetamida

Preparado a partir de 4-(3-amino-fenil)-8-(4-fluoro-fenil)-1,3-dihidrobenczo[b] [1,4] diazepin-2-ona (Ejemplo 70) medi-
15 ante tratamiento con Ac₂O en HOAc a 80 °C. Obtenido como un sólido amarillo claro (9 mg).

MS (EI) 387 (M⁺).

Ejemplo 73

N-{3-[7-(4-Fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4] diazepin-2-il]-fenil}-metanosulfonamida

Preparado a partir de 4-(3-amino-fenil)-8-(4-fluoro-fenil)-1,3-dihidrobenczo [b] [1,4] diazepin-2-ona (Ejemplo 70) mediante tratamiento con metanosulfonil cloruro y Et₃N en THF a 23 °C. Obtenido como un sólido amarillo claro (24 mg).

25 MS (ISP) 424 [(M+H)⁺]; p.f. 232-235 °C.

Ejemplo 74

8-(6-Benziloxi-piridin-3-il)-4-(3-imidazol-1-il-fenil)-1,3-dihidrobenczo[b] [1,4] diazepin-2-ona

Preparado a partir de ácido {4-(6-benziloxi-piridin-3-il)-
2-[3-(3-imidazol-1-il-fenil)-3-oxopropionilamino]-fenil}-
carbámico terc-butil éster (Ejemplo K46) mediante
tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedi-
5 miento general M. Obtenido como un sólido amarillo claro
(75 mg).

MS (ISP) 486 [(M+H)⁺]; p.f. 225-231 °C.

Ejemplo 75

4-(3-Imidazol-1-il-fenil)-8-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-
10 il)-1-3-dihidr benzo[b] [1,4]diazepin-2-ona

Preparado a partir de 8-(6-benziloxi-piridin-3-il)-4-(3-
imidazol-1-il-fenil)-1,3-dihidrobenczo[b] [1,4]diazepin-2-
ona (Ejemplo 74) mediante hidrogenación catalítica con Ní-
quel Raney de conformidad con el procedimiento general G
15 (método a). Obtenido como un sólido amarillo claro (17 mg).

MS (ISP) 396 [(M+H)⁺].

Ejemplo 76

8-(4-Fluoro-fenil)-4-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-1,3-
dihidrobenczo[b] [1,4] diazepin-2-ona

20 Preparado a partir de ácido (4'-fluoro-3-{3-[3-(4-metil-
imidazol-1-il)-fenil]-3-oxopropionilamino}-bifenil-4-il)-
carbámico terc-butil éster (Ejemplo K47) mediante
tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedi-
miento general M. Obtenido como un sólido amarillo claro
25 (196 mg).

MS (EI) 410 (M⁺); p.f. 215 °C.

Ejemplo 77

8-(2-Fluoro-fenil)-4-(2-imidazol-1-il-piridin-4-il)-1,3-

dihidrobenczo[b] [1,4]diazepin-2-ona

Preparado a partir de ácido {2'-fluoro-3-[3-(2-imidazol-1-il-piridin-4-il)-3-oxo-propionilamino]-bifenil-4-il}-

carbámico terc-butil éster (Ejemplo K48) mediante

5 tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido amarillo claro (32 mg).

MS (EI) 397 (M⁺).

Ejemplo 78

10 8-(4-Fluoro-feniletinil)-4-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-1,3-dihidrobenczo[b] [1,4]diazepin-2-ona

Preparado a partir de ácido (4-(4-fluoro-feniletinil)-2-13-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-3oxo-propionilamino)-

fenil)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo K49) mediante

15 tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido amarillo claro (122 mg).

MS (EI) 434 (M⁺); p.f. 210 °C.

Ejemplo 79

20 8-(4-Fluoro-2-metil-fenil)-4-(3-imidazol-1-il-fenil)-1,3-dihidrobenczo [b] [1,4] diazepin-2-ona

Preparado a partir de ácido {4'-fluoro-3-[3-(3-imidazol-1-il-fenil)-3-oxo-propionilamino]-2'-metil-bifenil-4-il}-

carbámico terc-butil éster (Ejemplo K50) mediante

25 tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido beige (82 mg).

MS (EI) 410 (M⁺); p.f. 170-172 °C.

Ejemplo 80

8-(4-Fluoro-2-hidroxi-fenil)-4-(3-imidazol-1-il-fenil)-1,3-dihidrobenzo[b] [1,4]diazepin-2-ona

Preparado a partir de ácido {4'-fluoro-3-[3-(3-imidazol-1-il-fenil)-3-oxo-propionilamino]-2'metoximetoxi-bifenil-4-

5 il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo K51) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido amarillo claro (13 mg).

MS (ISP) 413 [(M+H)⁺]; p.f. 220.°C.

10 Ejemplo 81

8-(2-Fluoro-fenil)-4-[3-(2-metil-imidazol-1-il)-fenil]-1,3-dihidrobenzo[b] [1,4]diazepin-2-ona

Preparado a partir de ácido (2'-fluoro-3-{3-L3-(2-metil-imidazol-1-il)-fenil]-3-oxopropionilamino}-bifenil-4-il)-

15 carbámico terc-butil éster (Ejemplo K52) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido amarillo (174 mg).

MS (ISP) 411 [(M+H)⁺]; p.f. 187 C

20 Ejemplo 82

8-(4-Fluoro-fenil)-4-[3-(2-metil-imidazol-1-il)-fenil]-1,3-dihidrobenzo[b] [1,4]diazepin-2-ona

Preparado a partir de ácido (4'-fluoro-3-{3-[3-(2-metil-imidazol-1-il)-fenil]-3-oxopropionilamino}-bifenil-4-il)-

25 carbámico terc-butil éster (Ejemplo K53) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido amarillo (178 mg).

MS (ISP) 411 [(M+H)⁺]; p.f. 227 °C.

Ejemplo 83

2-[7-(4-Fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-benzo [b] [1,4] diazepin-2-il]-tiofeno-3carbonitrilo

5 Preparado a partir de ácido {3-[3-(3-ciano-tiofen-2-il)-3-oxo-propionilamino]-4'-fluorobifenil-4-il}-carbámico terc-butil éster (Ejemplo K54) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido color naranja (209 mg).

10 MS (EI) 361 (M⁺); p.f. 239-240 °C.

Ejemplo 84

2-[7-(2-Fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-1 H-benzo [b] [1,4] diazepin-2-il]-tiofeno-3carbonitrilo

15 Preparado a partir de ácido {3-[3-(3-ciano-tiofen-2-il)-3-oxo-propionilamino]-2'-fluorobifenil-4-il}-carbámico terc-butil éster (Ejemplo K55) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido amarillo (258 mg).

MS (EI) 361 (M⁺); p.f. 238-240 °C.

20 Ejemplo 85

8-(4-Fluoro-fenil)-4-(3-tetrazol-1-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona

Preparado a partir de ácido {4'-fluoro-3-[3-oxo-3-(3-tetrazol-1-il-fenil)-propionilamino]-bifenil-4-il}-carbámico terc-butil éster (Ejemplo K56) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido amarillo claro (54 mg).

MS (EI) 398 (M⁺).

Ejemplo 86

3-[7-(2-Fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4] diazepin-2-il]-benzonitrilo

- 5 Preparado a partir de ácido {3-[3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-2'-fluoro-bifenil-4-il}carbámico terc-butil éster (Ejemplo K57) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido amarillo claro (128 mg).

10 MS (EI) 355 (M⁺).

Ejemplo 87

8-(4-Fluoro-feniletinil)-4-(3-tetrazol-1-il-fenil)-1,3-dihidrobenczo[b] [1,4]diazepin-2-ona

- 15 Preparado a partir de ácido [2-amino-4-(4-fluóro-feniletinil)-fenil]-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G33) y ácido 3-oxo-3-(3-tetrazol-1-il-fenil)-propiónico etil éster (Ejemplo H15) de conformidad con el procedimiento general K. El material obtenido se desprotegió y se cicló mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un polvo beige (5,5 mg).

MS (EI) 422 (M⁺).

Ejemplo 88

- 25 8-(2-Fluoro-fenil)-4-(3-tetrazol-1-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona

Preparado a partir de ácido {2'-fluoro-3-[3-oxo-3-(3-tetrazol-1-il-fenil)-propionilamino]-bifenil-4-il}-carbámico terc-butil éster (Ejemplo K58) mediante tratamiento con TFA

en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido amarillo claro (31 mg).

MS (EI) 398 (M⁺); p.f. 179-180 °C.

Ejemplo 89

5 4-[3-(2,4-Dimetil-imidazol-1-il)-fenil]-8-(4-fluoro-fenil)-1,3-dihidrobenczo[b] [1,4]diazepin-2-ona

Preparado a partir de ácido (3-{3-[3-(2,4-dimetil-imidazol-1-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4'fluoro-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo K59) mediante
10 tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido amarillo (54 mg).

MS (EI) 424 (M⁺); p.f. 188 °C.

Ejemplo 90

15 4-[3-(2,4-Dimetil-imidazol-1-il)-fenil]-8-feniletinil-1,3-dihidrobenczo [b] [1,4] diazepin-2-ona

Preparado a partir de ácido (2-{3-[3-(2,4-dimetil-imidazol-1-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4feniletinil-fenil)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo K60) mediante
20 tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido amarillo (57 mg).

MS (EI) 430 (M⁺); p.f. 134 °C (dec.).

Ejemplo 91

4-(3-Cloro-tiofen-2-il)-8-(4-fluoro-fenil)-1,3-dihidrobenczo [b] [1,4] diazepin-2-ona

25 Preparado a partir de ácido {3-[3-(3-cloro-tiofen-2-il)-3-oxo-propionilamino]-4'-fluorobifenil-4-il}-carbámico terc-butil éster (Ejemplo K61) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedimiento general M. Ob-

tenido como un sólido amarillo (232 mg).

MS (EI) 370 (M⁺); p.f. 255-256 °C.

Ejemplo 92

3-[7-(2-Fluoro-6-metoxi-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-

5 benzo[b] [1,4] diazepin-2-il]-benzonitrilo

Preparado a partir de ácido (3-amino-2'-fluoro-6'-metoxi-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G44) y 3-(2,2-dimetil-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-il)-benzonitrilo (Ejemplo J4) de conformidad con el procedimiento general K. El

10 material obtenido se desprotegió y se cicló mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido blanco (47 mg).

MS (EI) 385 (M⁺).

Ejemplo 93

15 8-(2-Fluoro-fenil)-4-(3-nitro-fenil)-1,3-dihidro-benzo [b] [1,4]diazepin-2-ona

Preparado a partir de ácido {2'-fluoro-3-[3-(3-nitro-fenil)-3-oxo-propionilamino]-bifenil-4-il}-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo K62) mediante tratamiento con TFA en
20 CH₂Cl₂ de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido amarillo claro (62 mg).

MS (EI) 375 (M⁺).

Ejemplo 94

4-[7-(4-Fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b]

25 [1,4]diazepin-2-il]-piridina-2carbonitrilo

Preparado a partir de ácido {3-[3-(2-ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propionilamino]-4'-fluoro-bifenil-4-il}-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo K63) mediante tratamiento con TFA en

CH₂Cl₂, de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido color naranja (23 mg).

MS (EI) 356 (M⁺).

Ejemplo 95

5 4-[7-(2-Fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4] diazepin-2-il]-piridina-2-carbonitrilo

Preparado a partir de ácido {3-[3-(2-ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propionilamino]-2'-fluoro-bifenil-4-il}-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo K64) mediante tratamiento con TFA en

10 CH₂Cl₂, de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido verde (40 mg).

MS (EI) 356 (M⁺).

Ejemplo 96

15 3-[7-(3-Fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4] diazepin-2-il]-benzonitrilo

Preparado a partir de ácido {3-[3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-3'-fluoro-bifenil-4-il}-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo K65) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂, de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido amarillo (57 mg).

MS (EI) 355 (M⁺); p.f. 232-235 °C.

Ejemplo 97

8-(3-Fluoro-fenil)-4-(3-imidazol-1-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo [b][1,4] diazepin-2-ona

25 Preparado a partir de ácido {3'-fluoro-3-[3-(3-imidazol-1-il-fenil)-3-oxo-propionilamino]bifenil-4-il}-carbámico terc-butyl éster (Ejemplo K66) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂, de conformidad con el procedimiento general M.

Obtenido como un sólido amarillo (69 mg).

MS (EI) 396 (M⁺); p.f. 200-201 °C.

Ejemplo 98

4-(4-Oxo-7-feniletinil-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4] di-
5 azepin-2-il)-piridina-2-carbonitrilo

Preparado a partir de ácido {2-[3-(2-ciano-piridin-4-il)-3-
oxo-propionilamino]-4-feniletinilfenil}-carbámico terc-
butil éster (Ejemplo K67) mediante tratamiento con TFA en
CH₂Cl₂ de conformidad con el procedimiento general M. Ob-
10 tenido como un sólido amarillo (10 mg).

MS (EI) 362 (M⁺).

Ejemplo 99

8-(2-Fluoro-fenil)-4-(3-[1,2,4]triazol-4-il-fenil)-1,3-
dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona

15 Preparado a partir de ácido {2'-fluoro-3-[3-oxo-3-(3-
[1,2,4]triazol-4-il-fenil)-propionilamino]-bifenil-4-il}-
carbámico terc-butil éster (Ejemplo K68) mediante
tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedi-
miento general M. Obtenido como un sólido amarillo claro
20 (79 mg).

MS (EI) 397 (M⁺); p.f. 198 °C.

Ejemplo 100

5-[7-(2-Fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]-
diazepin-2-il]-tiofeno-2-carbonitrilo

25 Preparado a partir de ácido {3-[3-(5-ciano-tiofen-2-il)-3-
oxo-propionilamino]-2'-fluorobifenil-4-il}-carbámico terc-
butil éster (Ejemplo K69) mediante tratamiento con TFA en
CH₂Cl₂ de conformidad con el procedimiento general M. Ob-

tenido como un sólido amarillo (263 mg).

MS (EI) 361 (M⁺); mp>250 °C.

Ejemplo 101

4-[3-(2,4-Dimetil-imidazol-1-il)-fenil]-8-(2-fluoro-fenil)-

5 1,3-dihidrobenczo[b] [1,4]diazepin-2-ona

Preparado a partir de ácido (3-{3-[3-(2,4-dimetil-imidazol-1-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-2'-fluoro-bifenil-4-il)-

carbámico terc-butil éster (Ejemplo K70) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂, de conformidad con el procedi-

10 miento general M. Obtenido como un sólido amarillo (92 mg).

MS (EI) 424 (M⁺); p.f. 92 °C.

Ejemplo 102

8-(2-Fluoro-fenil)-4-[3-(2-metoximetilsulfanil-imidazol-1-il)-fenil]-1,3-dihidrobenczo[b] [1,4]diazepin-2-ona

15 Preparado a partir de ácido (2'-fluoro-3-{3-[3-(2-metoximetilsulfanil-imidazol-1-il)-fenil]-3-oxo-propionil-amino}-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo K71) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂, de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido amarillo
20 claro (100 mg).

MS (EI) 472 (M⁺); p.f. 189-190 °C.

Ejemplo 103

4-Fluoro-3-[7-(2-fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4] diazepin-2-il]-benzonitrilo

25 Preparado a partir de ácido {3-[3-(5-ciano-2-fluoro-fenil)-3-oxo-propionilamino]-2'-fluorobifenil-4-il}-carbámico terc-butil éster (Ejemplo K72) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂, de conformidad con el procedimiento general M.

Obtenido como un sólido amarillo (92 mg).

MS (EI) 373 (M^+); p.f. 239 °C.

Ejemplo 104

4-[7-(2,4-Difluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo [b]

5 [1,4] diazepin-2-il]-piridina-2-carbonitrilo

Preparado a partir de ácido {3-[3-(2-ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propionilamino]-2',4'-difluorobifenil-4-il}-carbámico terc-butil éster (Ejemplo K73) mediante tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de conformidad con el procedimiento general M.

10 Obtenido como un sólido amarillo claro (24 mg).

MS (ISP) 375 [$(M+H)^+$]; p.f. 250-253 °C.

Ejemplo 105

4-(7-Isopropil-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4] diazepin-2-il)-piridina-2-carbonitrilo

15 Preparado a partir de ácido {2-[3-(2-ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propionilamino]-4-isopropil-fenil}-carbámico terc-butil éster (Ejemplo K74) mediante tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido amarillo (33 mg).

20 MS (ISP) 305 [$(M+H)^+$]; p.f. 173-178 °C.

Ejemplo 106

8-(2-Fluoro-fenil)-4-[2-(4-metil-imidazol-1-il)-tiazol-4-il]-1,3-dihidrobenczo[b] [1,4]diazepin-2-ona

25 Preparado a partir de ácido (2'-fluoro-3-{3-[2-(4-metil-imidazol-1-il)-tiazol-4-il]-3-oxopropionilamino}-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo K75) mediante tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido amarillo (75 mg).

MS (ISP) 418 [(M+H)⁺]; p.f. 229°C

Ejemplo 107

8-(4-Fluoro-fenil)-4-[2-(4-metil-imidazol-1-il)-tiazol-4-il]-1,3-dihidrobenczo[b] [1,4]diazepin-2-ona

- 5 Preparado a partir de ácido (4'-fluoro-3-{3-[2-(4-metil-imidazol-1-il)-tiazol-4-il]-3-oxopropionilaminol-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo K76) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido amarillo (101 mg).

MS (ISP) 418 [(M+H)⁺]; p.f. 229 °C.

Ejemplo 108

3-(4-Oxo-7-fenetil-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4] diazepin-2-il)-benzonitrilo

- 15 Preparado a partir de 3-(4-oxo-7-feniletinil-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4] diazepin-2-il)benzonitrilo (Ejemplo 2) mediante hidrogenación catalítica con Pd/C de conformidad con el procedimiento general G (método a). Obtenido como un sólido amarillo claro (156 mg).

- 20 MS (EI) 365 (M⁺); p.f. 212-214 °C.

Ejemplo 109

3-(4-Oxo-7-stiril-4,5-dihidro-3H-benzo [b] - [1,4] diazepin-2-il)-benzonitrilo

- 25 Preparado a partir de 3-(4-oxo-7-feniletinil-4,5-dihidro-3H-benzo[b] [1,4]diazepin-2-il)benzonitrilo (Ejemplo 2) mediante hidrogenación catalítica con catalizador Lindlar en presencia de 10 eq. de ciclohexeno de conformidad con el procedimiento general G (método a). Obtenido como un sólido

amarillo claro (159 mg).

MS (EI) 363 (M⁺); p.f. 185-188 °C.

Ejemplo 110

8-(2-Fluoro-fenil)-4-(3-[1,2,3] triazol-1-il-fenil)-1,3-
5 dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona

Preparado a partir de ácido {2'-fluoro-3-[3-oxo-3-(3-[1,2,3] triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-bifenil-4-il}-carbámico terc-butil éster (Ejemplo K77) mediante
tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedi-
10 miento general M. Obtenido como un sólido amarillo claro
(100 mg).

MS (EI) 397 (M⁺); p.f. 209-212 °C.

Ejemplo 111

3-(7-Ciclopropil-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4] di-
15 azepin-2-il)-benzonitrilo

Preparado a partir de éster {2-[3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-4-ciclopropil-fenil}-carbámico ácido terc-butil (Ejemplo K78) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂,
de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido
20 como un sólido amarillo claro (44 mg).

MS (ISP) 302 [(M+H)⁺]; p.f. 204-209 °C.

Ejemplo 112

4-(7-Ciclopropil-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4] di-
azepin-2-il)-piridina-2-carbonitrilo

25 Preparado a partir de ácido {2-[3-(2-ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propionilamino]-4-ciclopropilfenil}-carbámico terc-butil éster (Ejemplo K79) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedimiento general M. Ob-

tenido como un sólido amarillo claro (88 mg).

MS (ISP) 303 [(M+H)⁺]; p.f. 227-230 °C.

Ejemplo 113

8-Ciclopropil-4-(3-imidazol-1-il-fenil)-1,3-dihidro-

5 benzo[b] [1,4] diazepin-2-ona

Preparado a partir de ácido {4-ciclopropil-2-[3-(3-imidazol-1-il-fenil)-3-oxo-propionilamino]-fenil}-carbámico terc-butil éster (Ejemplo K80) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedimiento general M.

10 Obtenido como un sólido amarillo claro (41 mg).

MS (ISP) 303 [(M+H)⁺]; p.f. 198-200 °C.

Ejemplo 114

8-(4-Fluoro-fenil)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-1,3-

dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona

15 Preparado a partir de ácido {2'-fluoro-3-[3-oxo-3-(3-[1,2,3] triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-bifenil-4-il}-carbámico terc-butil éster (Ejemplo K81) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido amarillo claro
20 (29 mg).

MS (EI) 397 (M⁺); p.f. 218-220 °C.

Ejemplo 115

8-(4-Fluoro-feniletinil)-4-(3-[1,2,3] triazol-1-il-fenil)-

1,3-dihidrobenczo [b] [1,4] diazepin-2-ona

25 Preparado a partir de ácido {4-(4-fluoro-feniletinil)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbámico terc-butil éster (Ejemplo K82) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedi-

miento general M. Obtenido como un sólido amarillo claro (-3 mg).

MS (EI) 421 (M⁺); mp 246-248 °C.

Ejemplo 116

5 8-(4-Fluoro-fenil)-4-(2-imidazol-1-il-tiazol-4-il)-1,3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona

Preparado a partir de ácido {4'-fluoro-3-[3-(2-imidazol-1-il-tiazol-4-il)-3-oxo-propionilamino]bifenil-4-il}-carbámico terc-butil éster (Ejemplo K83) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido amarillo claro (64 mg).

MS (ISP) 404 [(M+H)⁺]; p.f. 214 °C.

Ejemplo 117

15 8-(4-Fluoro-fenil)-4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-1,3-dihidrobenczo[b] [1,4]diazepin-2-ona

Preparado a partir de ácido (4'-fluoro-3-{3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxopropionilamino}-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo K84) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido amarillo claro (33 mg).

MS (EI) 411 (M⁺); p.f. >250 °C.

Ejemplo 118

25 3-[7-(2,4-Difluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4] diazepin-2-il]-benzonitrilo

Preparado a partir de ácido {3-[3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-2',4'-difluoro-bifenil-4-il}-carbámico terc-butil éster (Ejemplo K85) mediante tratamiento con TFA en

CH₂Cl₂, de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido amarillo claro (37 mg).

MS (ISP) 374 [(M+H)⁺].

Ejemplo 119

5 3-(7-Isopropil-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4] diazepin-2-il)-benzonitrilo

Preparado a partir de ácido {2-[3-(3-ciano-fenil)-3-oxopropionilamino]-4-isopropil-fenil}carbámico terc-butil

éster (Ejemplo K86) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂,

10 de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido blanco (25 mg).

MS (ISP) 304 [(M+H)⁺].

Ejemplo 120

8-(4-Fluoro-fenil)-4-[3-(2-metilsulfanil-imidazol-1-il)-

15 fenil]-1,3-dihidrobenczo[b] [1,4]diazepin-2-ona

Preparado a partir de ácido (4'-fluoro-3-{3-[3-(2-metilsulfanil-imidazol-1-il)-fenil]-3-oxopropionilamino}-

bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo K87) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂, de conformidad con el

20 procedimiento general M. Obtenido como un sólido amarillo claro (104 mg).

MS (ISP) 443 [(M+H)⁺].

Ejemplo 121

8-Isopropil-4-[3-(2-metil-imidazol-1-il)-fenil]-1,3-

25 dibidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona

Preparado a partir de ácido (4-isopropil-2-{3-[3-(2-metil-imidazol-1-il)-fenil]-3-oxopropionilamino}-fenil)-carbámico

terc-butil éster (Ejemplo K88) mediante tratamiento con TFA

en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido amarillo claro (94 mg).

MS (ISP) 359 [(M+H)⁺].

Ejemplo 122

5 8-(2,4-Difluoro-fenil)-4-[3-(2-metil-imidazol-1-il)-fenil]-1,3-dihidrobenczo[b] [1,4]diazepin-2-ona

Preparado a partir de ácido (2',4'-difluoro-3-{3-[3-(2-metil-imidazol-1-il)-fenil]-3-oxopropionilamino}-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo K89) mediante
10 tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido amarillo claro (71 mg).

MS (ISP) 429 [(M+H)⁺].

Ejemplo 123

15 8-(2,4-Difluoro-fenil)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-1,3-dihidrobenczo[b] [1,4]diazepin-2-ona

Preparado a partir de ácido {2',4'-difluoro-3-[3-oxo-3-(3-[1,2,3] triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-bifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo K90) mediante
20 tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido amarillo claro (78 mg).

MS (ISP) 416 [(M+H)⁺].

Ejemplo 124

25 8-(2-Fluoro-fenil)-4-(2-imidazol-1-il-tiazol-4-il)-1,3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin2-ona

Preparado a partir de ácido {2'-fluoro-3-[3-(2-imidazol-1-il-tiazol-4-il)-3-oxo-propionilamino]-bifenil-4-il)-

carbámico terc-butil éster (Ejemplo K91) mediante tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido amarillo claro (46 mg).

5 MS (ISP) 404 $[(M+H)^+]$; p.f. 194-197 °C.

Ejemplo 125

3-[7-(2,5-Difluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b]-[1,4] diazepin-2-il]-benzonitrilo

Preparado a partir de ácido {3-[3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-
10 propionilamino]-2',5'-difluoro-bifenil-4il}-carbámico terc-butil éster (Ejemplo K92) mediante tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido amarillo claro (49 mg).

MS (EI) 373 (M+); p.f. 247 °C.

15 Ejemplo 126

8-(2,5-Difluoro-fenil)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-1,3-dihidrobenzo[b] [1,4]diazepin-2-ona

Preparado a partir de ácido {2',5'-difluoro-3-[3-oxo-3-(3-[1,2,3] triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-bifenil-4-il}-
20 carbámico terc-butil éster (Ejemplo K93) mediante tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido amarillo claro (67 mg).

MS (EI) 415 (M+); p.f. 231 °C.

25 Ejemplo 127

8-(2-Fluoro-fenil)-4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-1,3-dihidrobenzo[b] [1,4]diazepin-2-ona

Preparado a partir de ácido (2'-fluoro-3-{3-[3-(3-metil-

isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxopropionilamino}-bifenil-4-il)-
carbámico terc-butil éster (Ejemplo K94) mediante
tratamiento con TFA en CH₂Cl₂, de conformidad con el procedi-
miento general M. Obtenido como un sólido amarillo claro
5 (100 mg).

MS (EI) 411 (M⁺); p.f. 222-224 °C.

Ejemplo 128

7-Metil-4-[3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenil]-8-
feniletinil-1,3-dihidrobenczo[b] [1,4]diazepin-2-ona

10 Preparado a partir de ácido (2-amino-4-feniletinil-fenil)-
carbámico terc-butil éster (Ejemplo G2) (620 mg, 2,0 mmol)
y ácido 3-[3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenil]-3-oxo-
propiónico terc-butil éster (Ejemplo H21) (1,26 g, 4,2
mmol) de conformidad con el procedimiento general K. El
15 material obtenido se desprotegió y se cicló mediante
tratamiento con TFA en CH₂Cl₂, de conformidad con el procedi-
miento general M. Obtenido como un sólido amarillo claro
(81 mg).

MS (ISP) 417,2 [(M+H)⁺]; p.f. 202-205 °C.

20 Ejemplo 129

8-(2,3-Difluoro-fenil)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-1,3-
dibidrobenczo[b] [1,4]diazepin-2-ona

Preparado a partir de ácido {2',3'-difluoro-3-[3-oxo-3-(3-
[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-bifenil-4-il}-
25 carbámico terc-butil éster (Ejemplo K95) (118 mg, 0,22
mmol) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂, de conformidad
con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido
amarillo (74 mg).

p.f. 230 °C.

Ejemplo 130

3-[7-(2,4-Difluoro-feniletinil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo
[b] [1,4] diazepin-2-il]-benzonitrilo

- 5 Preparado a partir de ácido [2-[3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-
propionilamino]-4-(2,4-difluorofeniletinil)-fenil]-
carbámico terc-butil éster (Ejemplo K96) mediante
tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedi-
miento general M. Obtenido como un sólido amarillo claro
10 (87 mg).

MS (EI) 397 (M⁺); p.f. 240-246 °C.

Ejemplo 131

3-[7-(2-Fluoro-feniletinil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo [b]
[1,4] diazepin-2-il]-benzonitrilo

- 15 Preparado a partir de ácido [2-[3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-
propionilamino]-4-(2-fluorofeniletinil)-fenil]-carbámico
terc-butil éster (Ejemplo K97) mediante tratamiento con TFA
en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedimiento general M.
Obtenido como un sólido amarillo (82 mg).

- 20 MS (EI) 379 (M⁺); p.f. 213-214 °C.

Ejemplo 132

8-Feniletinil-4-(3-trimetilsilaniletinil-fenil)-1,3-
dihidrobenzo [b] [1,4] diazepin-2-ona

- Preparado a partir de 4-(3-yodofenil)-8-feniletinil-1,3-
25 dihidro-benzo[b] [1,4] diazepin-2-ona (Ejemplo 11) (231 mg,
0,5 mmol) y trimetilsililacetileno (0,4 ml, 1,0 mmol) de
conformidad con el procedimiento general F. Obtenido como
un sólido amarillo claro (102 mg).

MS (EI) 432 (M^+); p.f. 169-171 °C (dec.).

Ejemplo 133

4-(3-Etinil-fenil)-8-feniletinil-1,3-dihidro-benzo [b]
[1,4] diazepin-2-ona

- 5 Preparado a partir de 8-feniletinil-4-(3-trimetilsilanil-etinil-fenil)-1,3-dihidrobenczo[b][1,4]diazepin-2-ona (Ejemplo 132) (63 mg, 0,146 mmol) mediante tratamiento con 1N NaOH (3 gotas) en MeOH (3 ml) y THF (0,5 ml) a 23 °C durante 2 h. Obtenido como un sólido marrón (31 mg).

- 10 MS (ISP) 361 [$(M+H)^+$]; p.f. >250 °C (dec.).

Ejemplo 134

3-[7-(3-Hidroxil-3-metil-but-1-inil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b] [1,4]diazepin-2il]-benzonitrilo

- 15 Preparado a partir de 4-(3-yodofenil)-8-feniletinil-1,3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona (Ejemplo 11) (194 mg, 0,5 mmol) y 2-metil-3-butin-2-ol (105 mg, 1,25 mmol) de conformidad con el procedimiento general F. Obtenido como un sólido amarillo (147 mg).

MS (EI) 343 (M^+); p.f. 243 °C.

- 20 Ejemplo 135

3-[7-(1-Hidroxil-ciclohexiletinil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4] diazepin-2-il]-benzonitrilo

- 25 Preparado a partir de 4-(3-yodofenil)-8-feniletinil-1,3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona (Ejemplo 11) (308 mg, 0,80 mmol) y 1-etinil-1-ciclohexanol (248 mg, 2,00 mmol) de conformidad con el procedimiento general F. Obtenido como un sólido beige (262 mg).

MS (ISP) 384 [$(M+H)^+$]; p.f. 196 °C.

Ejemplo 136

3-(7-Ciclohex-1-eniletinil-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo [b]
[1,4] diazepin-2-il)-benzonitrilo

Preparado a partir de 3-[7-(1-hidroxi-ciclohexiletinil)-4-
5 oxo-4,5-dihidro-3h-benzo[b] [1,4]diazepin-2-il]-
benzonitrilo (Ejemplo 135) (50 mg, 0,13 mmol) mediante
tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedi-
miento general M. Obtenido como un sólido amarillo claro
(22 mg).

10 MS (EI) 365 (M⁺); p.f. 228 °C.

Ejemplo 137

3-[7-(3-Metil-but-3-en-1-inil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo
[b] [1,4] diazepin-2-il]-benzonitrilo

Preparado a partir de 3-[7-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-
15 4-oxo-4,5-dihidro-3h-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-benzo-
nitrilo (Ejemplo 134) (50 mg, 0,15 mmol) mediante
tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedi-
miento general M. Obtenido como un sólido arenoso (33 mg).

MS (ISP) 326 [(M+H)⁺]; p.f. 231 °C.

20 Ejemplo 138

3-[7-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-iletinil)-4-oxo-4,5-dihidro-
3H-benzo [b] [1,4] diazepin-2-il]-benzonitrilo

Preparado a partir de 3-[7-(4-hidroxi-tetrahidro-piran-4-
iletinil)-4-oxo-4,5-dihidro-3h-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-
25 benzonitrilo [preparado a partir de 4-(3-yodofenil)-8--
feniletinil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Ejem-
plo 11) (387 mg, 1,0 mmol) y 4-etinil-tetrahidro-piran-4-ol
[CAS-No. 57385-16-7] (315 mg, 2,5 mmol) de conformidad con

el procedimiento general F. Obtenido como un sólido amarillo (296 mg)] (50 mg, 0,13 mmol) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido amarillo claro (16 mg).

5 MS (EI) 367 (M⁺); p.f. 238 °C.

Ejemplo 139

4-[2-(3-Ciano-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4] diazepin-7-iletinil]-3,6dihidro-2H-piridina-1-carboxílico ácido terc-butil éster

10 Preparado a partir de 4-(3-yodofenil)-8-feniletinil-1,3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona (Ejemplo 11) (1,16 g, 3,0 mmol) y ácido 4-etinil-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico terc-butil éster [CAS-No. 177984-28-0] (0,93 g, 4,5 mmol) de conformidad con el procedimiento general F.

15 Obtenido como un sólido amarillo (620 mg).

MS (ISP) 467 [(M+H)⁺]; p.f. 239 °C.

Ejemplo 140

3-[4-Oxo-7-(1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-iletinil)-4,5-dihidro-3h-benzo[b] [1,4] diazepin-2-il]-benzonitrilo

20 Preparado a partir de ácido 4-[2-(3-ciano-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4] diazepin-7iletinil]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico terc-butil éster (Ejemplo 139) (573 mg, 1,13 mmol) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedimiento general M. Obtenido

25 como un sólido blanco (434 mg).

MS (ISP) 367 [(M+H)⁺]; p.f. 184 °C.

Ejemplo 141

3-[7-(1-Acetil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-iletinil)-4-

oxo-4,5-dihidro-3h-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-benzonitrilo
Preparado a partir de 3-[4-oxo-7-(1,2,3,6-tetrahidro-
piridin-4-iletinil)-4,5-dihidro-3h-benzo [b] [1,4] diaze-
pin-2-il]-benzonitrilo (Ejemplo 140) (55 mg, 0,15 mmol)
5 mediante tratamiento con Ac_2O (0,017 ml, 0,165 mmol) en THF
(3 ml) a 23 °C durante 1 h. Obtenido como un sólido arenoso
(59 mg).

MS (ISP) 409 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; p.f. 203 °C.

Ejemplo 142

10 3-[7-(1-Metanosulfonil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-
iletinil)-4-oxo-4,5-dihidro-3h-benzo [b] [1,4] diazepin-2-
il]-benzonitrilo

Preparado a partir de 3-[4-oxo-7-(1,2,3,6-tetrahidro-
piridin-4-iletinil)-4,5-dihidro-3h-benzo[b][1,4]diazepin-2-
15 il]-benzonitrilo (Ejemplo 140) (55 mg, 0,15 mmol) mediante
tratamiento con metanosulfonil cloruro (0,012 ml, 0,15
mmol) y Et_3N (0,021 ml, 0,15 mmol) en THF (3 ml) a 23 °C
durante 23 h. Obtenido como un sólido amarillo (38 mg).

MS (EI) 444 (M^+) ; p.f. 235 °C.

20 Ejemplo 143

3-(7-[1-(2,2-Dimetil-propionil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-
4-iletinil]-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4] diazepin-
2-il)-benzonitrilo

Preparado a partir de 3-[4-oxo-7-(1,2,3,6-tetrahidro-
25 piridin-4-iletinil)-4,5-dihidro-3h-benzo[b] [1,4]diazepin-
2-il]-benzonitrilo (Ejemplo 140) (55 mg, 0,15 mmol) medi-
ante tratamiento con pivaloil cloruro (0,02 ml, 0,165 mmol)
y Et_3N (0,021 ml, 0,15 mmol) en THF (3 ml) a 23 °C durante

19 h. Obtenido como un sólido arenoso (26 mg).

MS (ISP) 451 [(M+H)⁺]; p.f. 219 °C.

Ejemplo 144

3-[4-Oxo-7-(3-oxo-ciclohex-1-eniletinil)-4,5-dihidro-3H-

5 benzo [b] [1,4] diazepin-2-il]-benzonitrilo

Preparado a partir de 4-(3-yodofenil)-8-feniletinil-1,3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona (Ejemplo 11) (500 mg, 1,29 mmol) y 3-etinil-ciclohex-2-enona [CAS-No. 124267-26-1] (310 mg, 2,58 mmol) de conformidad con el procedi-

10 miento general F. Obtenido como un sólido amarillo (346 mg).

MS (EI) 379 (M⁺); p.f. 110 °C.

Ejemplo 145

3-[7-(4-Fluoro-feniletinil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b]

15 [1,4] diazepin-2-il]-benzonitrilo

Preparado a partir de ácido [2-[3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-4-(4-fluorofeniletinil)-fenil]-carbámico terc-butil éster (Ejemplo K98) (307 mg, 0,62 mmol) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de conformidad con el procedi-

20 miento general M. Obtenido como un sólido quebradizo (146 mg).

MS (EI) 379 (M⁺); p.f. 245-246 °C.

Los siguientes ejemplos se refieren a la carbonilación catalizada por paladio de 4-(3yodofenil)-8-feniletinil-1,3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona en presencia de ami-

25 nas secundarias, que producen directamente las correspondientes amidas tal y como se muestra en el esquema de síntesis H.

Procedimiento general N

Preparación de 4-[3-(Amino-4-carbonil)-fenil]-8-feniletinil-1,3-dihidrobenczo[b] [1,4]diazepin-2-onas mediante aminación carbonilativa catalizada por paladio de 4-(3-yodofenil)-8-feniletinil-1,3-dihidro-benzo[b] [1,4] diazepin-2-ona.

Una solución de 4-(3-yodofenil)-8-feniletinil-1,3-dihidrobenczo [b] [1,4] diazepin-2-ona (Ejemplo 11) (1,0 mmol), la amina secundaria (5,0 mmol), PPh₃ (6 mol%) o dppp (3 mol%), Pd(OAc)₂ (3 mol%) y Et₃N (2,0 mmol) en DMF (4 ml) se agitó a 23 °C bajo atmósfera de CO hasta que se comprobó mediante cromatografía en capa fina el consumo completo del yoduro. Tras la dilución con EtOAc, lavado con solución sat. de NaHCO₃ y solución salina, las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄. La eliminación del solvente dejó un aceite marrón, el cual se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con hexano/EtOAc para rendir el compuesto del título.

Ejemplo 146

4-[3-(Morfolina-4-carbonil)-fenil]-8-feniletinil-1,3-dihidrobenczo[b] [1,4]diazepin-2-ona

Preparado a partir de 4-(3-yodofenil)-8-feniletinil-1,3-dihidro-benczo [b] [1,4] diazepin-2-ona (Ejemplo 11) (471 mg, 1,02 mmol) y morfolina (0,44 ml, 5,09 mmol) de conformidad con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo claro (324 mg).

MS (ISP) 450 [(M+H)⁺]; p.f. 142-145 °C (dec.).

Ejemplo 147

4-[3-(4-Metil-piperacina-1-carbonil)-fenil]-8-feniletinil-1,3-dihidrobenczo[b] [1,4]diazepin-2-ona

Preparado a partir de 4-(3-yodofenil)-8-feniletinil-1,3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona (Ejemplo 11) (231 mg, 0,5 mmol) y N-metilpiperacina (0,28 ml, 2,5 mmol) de conformidad con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo claro (65 mg).

MS (ISP) 463 [(M+H)⁺]; p.f. 168-172 °C (dec.).

Ejemplo 148

10 3-(4-Oxo-7-feniletinil-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4] diazepin-2-il)-benzamida

Preparado a partir de 4-(3-yodofenil)-8-feniletinil-1,3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona (Ejemplo 11) (231 mg, 0,5 mmol) y hexametildisilazano (0,52 ml, 2,5 mmol) de conformidad con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo (104 mg).

MS (EI) 379 (M⁺); p.f. >250 °C (dec.).

Ejemplo 149

20 3-[7-(4-Fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4] diazepin-2-il]-tiobenzamida

Preparación de 4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4] diazepin-2-il]-tiobenzamidas (de conformidad con Pen-Iuan Lin et al. *Sintesis* 1992, 1219]: a una solución de hexametildisiltiano (1,45 g, 8,0 mmol) en 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (8 ml) se añadió a 23 °C metóxido sódico (0,31 g, 6,8 mmol). La mezcla se agitó durante 5 min. y la solución azul formada de este modo se añadió a una solución de 3-[7-(4-fluoro-fenil)-4oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b] [1,4]diazepin-2-

il]-benzonitrilo (Ejemplo 57) (1,42 g, 4 mmol) en 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (12 ml). La mezcla se agitó durante 3 h a 23 °C y a continuación se vertió sobre agua (100 ml). La agitación se continuó durante 0,5 h y el precipitado se aisló mediante filtración y se trituró con acetato de etilo (50 ml) para rendir el compuesto del título como un sólido amarillo claro (1,38 g).

MS (ISN) 387,9 [(M-H)⁺]; p.f. 267-270 °C (dec.).

Ejemplo 150

10 3-[7-(2-Fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4] diazepin-2-il]-tiobenzamida

3-[7-(2-Fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4] diazepin-2-il]-benzonitrilo (Ejemplo 86) (0,53 g) se sometió de un modo análogo al procedimiento descrito en el
15 Ejemplo 149 para rendir, tras trituración del producto crudo con acetato de etilo, el compuesto del título como sólido amarillo claro (0,46 g).

MS (ISN) 387,9 [(M-H)⁺]; p.f. 232-234 °C (dec.).

Ejemplo 151

20 Ácido 4-[7-(4-Fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4] diazepin-2-il]-piridina-2-carboxamida

(Ejemplo 94) (0,36 g) se sometió de un modo análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 149 para rendir, tras trituración del producto crudo con acetona, el compuesto
25 del título como sólido amarillo claro (0,33 g).

MS (ISN) 388,9 [(M-H)⁺]; p.f. 280-283 °C (dec.).

Ejemplo 152

8-(4-Fluoro-fenil)-4-[3-(4-metil-tiazol-2-il)-fenil]-1,3-

✓

1271
178

dihidrobenczo[b] [1,4]diazepin-2-ona

A una suspensión de 3-[7-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b] [1,4]diazepin-2-il]-tiobenzamida (Ejemplo 149) (97 mg, (0,25 mmol) en etanol (5 ml) se añadió
5 cloroacetona (0,1 ml, 1,25 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 1 h y después de 5 h de calentamiento, se añadió más cloroacetona (2 veces 0,1 ml, 1,25 mmol). Después de 20 h la mezcla se enfrió a 0 °C y se agitó durante 0,5 h, y el compuesto del título se aisló mediante
10 filtración como sólido amarillo claro (61 mg).

MS (ISP) 428,4 [(M+H)⁺]; p.f. 259-261 °C (dec.).

Ejemplo 153

Ácido 2-{3-[7-(4-Fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo
[b] [1,4] diazepin-2-il]-fenil}-tiazol-4-carboxílico etil
15 éster

Una mezcla de 3-[7-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b] [1,4] diazepin-2-il]-tiobenzamida (Ejemplo 149) (39 mg, 0,1 mmol) y etil bromopiruvato (29 mg, 0,15 mmol) en etanol (0,5 ml) se calentó a reflujo durante 7 h. La
20 solución se enfrió a 0 °C, se agitó durante 0,5 h, y el compuesto del título se aisló mediante filtración como sólido amarillo claro (29 mg).

MS (ISN) 484,2 [(M-H)⁻]; p.f. 236-238 °C (dec.).

Ejemplo 154

25 Ácido 2-{3-[7-(2-Fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b] [1,4] diazepin-2-il]-fenil}-tiazol-4-carboxílico etil éster
3-[7-(2-Fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4]

✓

diazepin-2-il]-tiobenzamida (Ejemplo 150) (0,24 g) se
sometió del modo análogo al procedimiento descrito en el
Ejemplo 153. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el
residuo se trituro con acetato de etilo para rendir el com-
5 puesto del título como sólido amarillo claro (0,29 g).

MS (ISP) 503,4 [(M⁺NH₄)⁺]; p.f. 172-175 °C.

Ejemplo 155

Ácido 2-{4-[7-(4-Fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo
[b] [1,4] diazepin-2-il]-piridin-2il}-tiazol-4-carboxílico
10 etil éster

El ácido 4-[7-(4-Fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo
[b] [1,4] diazepin-2-il]-piridina-2-carboxílico amida (Ejem-
plo 151) (160 mg) se sometió del modo análogo al procedi-
miento descrito en el Ejemplo 153. La solución de reacción
15 enfriada se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solu-
ción de NaHCO₃ y con solución salina, se secó sobre Na₂SO₄ y
se evaporó al vacío. El producto crudo se cromatografió
sobre gel de sílice empleando acetato de etilotexano (2:1)
como eluyente, y el producto purificado se trituro con di-
20 clorometano/dietil éter para rendir el compuesto del título
como sólido amarillo claro (40 mg).

MS (ISN) 485,1 [(M-H)⁻]; p.f. 238-240 °C (dec.).

Ejemplo 156

8-(4-Fluoro-fenil)-4-[3-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-
25 fenil]-1,3-dihidrobenzo[b] [1,4]diazepin-2-ona.

A una solución de ácido 2-{3-[7-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-
dihidro-3H-benzo[b] [1,4] diazepin-2-il]-fenil}-tiazol-4-
carboxílico etil éster (Ejemplo 153) (110 mg, 0,23 mmol) en

✓

174
180

THF (7 ml) se añadieron una solución 3,5 M de dihidruro de sodio bis(2-metoxietoxi)aluminato en tolueno (0,66 ml, 2,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 15 min. y seguidamente se vertió sobre acético ácido helado 10% aq. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó sucesivamente con H₂O, solución sat. de Na₂CO₃ y solución salina, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío. El residuo se trituroó con acetato de etilo para 5 10 (48 mg).

MS (ISN) 442,1 [(M-H)⁻]; p.f. 235-239 °C (dec.).

Ejemplo 157

8-(2-Fluoro-fenil)-4-[3-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-fenil]-1,3-dihidrobenczo [b] [1,4] diazepin-2-ona.

15 El ácido 2-{3-[7-(2-Fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benczo [b] [1,4] diazepin-2-il]-fenil}-tiazol-4-carboxílico etil éster (Ejemplo 154) (97 mg) se sometió del modo análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 156 para 20 (30 mg).

MS (ISN) 442,1 [(M-H)⁻]; p.f. 238-244 °C (dec.).

Ejemplo 158

8-(4-Fluoro-fenil)-4-[2-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-piridin-4-il]-1,3-dihidrobenczo [b] [1,4] diazepin-2-ona.

25 El ácido 2-{4-[7-(4-Fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benczo [b] [1,4] diazepin-2-il]-piridin-2-il}-tiazol-4-carboxílico etil éster (Ejemplo 155) (84 mg) se sometió del modo análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 156.

El producto crudo se cromatografió sobre gel de sílice empleando acetato de etilo/hexano (2:1) y acetato de etilo como eluyente, y el producto purificado se cristalizó a partir de acetato de etilo/hexano para rendir el compuesto
5 del título como sólido amarillo claro (16 mg).

MS (ISP) 445,2 [(M+H)⁺]; p.f. 225-229 °C.

Ejemplo 159

Ácido 2-{3-[7-(4-Fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo
[b] [1,4] diazepin-2-il]-fenil}-tiazol-4-carboxílico.

10 A una solución de ácido 2-{3-[7-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b] [1,4]diazepin-2-il]-fenil}-tiazol-4-carboxílico etil éster (Ejemplo 153) (49 mg, 0,1 mmol) en una mezcla de MeOH (1 ml) y DMSO (1,5 ml) se añadieron 2N KOH (1 ml, 2 mmol). La mezcla se agitó a 23 °C durante 0,5
15 h y seguidamente se repartió entre acetato de etilo y H₂O. El pH de la fase acuosa se ajustó a 3 mediante la adición de 3N HCl y seguidamente se agitó en el baño de hielo durante 0,5 h. El precipitado se recogió mediante filtración, se trituró con EtOH/Et₂O (1/1) y se secó, para rendir el
20 compuesto del título como sólido amarilló claro (25 mg).

MS (ISN) 456,4 [(M-H)⁻]; p.f. 286-290 °C (dec.).

Ejemplo 160

Ácido 2-{3-[7-(2-Fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo
[b] [1,4] diazepin-2-il]-fenil}-tiazol-4-carboxílico.

25 Ácido 2-{3-[7-(2-Fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4] diazepin-2-il]-fenil}-tiazol-4-carboxílico etil éster (Ejemplo 154) (97 mg) se sometió del modo análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 159 para rendir el

compuesto del título como sólido amarillo claro (60 mg).

MS (ISN) 456,2 [(M-H)⁻]; p.f. 261-263 °C (dec.).

Ejemplo 161

Ácido 2-{3-[7-(4-Fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo-
5 [b][1,4]diazepin-2-il]-fenil}tiazol-4-carboxílico (2-
hidroxi-etil)-amida

Una solución de ácido 2-{3-[7-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-
dihidro-3H-benzo [b] [1,4] diazepin-2il]-fenil}-tiazol-4-
carboxílico etil éster (Ejemplo 153) (49 mg, 0,1 mmol) en
10 2-amino-etanol se calentó hasta 40 °C durante 40 min. La
solución enfriada se repartió entre acetato de etilo y H₂O y
las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron
al vacío. El residuo se trituró con acetato de etilo para
rendir el compuesto del título como sólido amarillo claro
15 (21 mg).

MS (ISP) 518,3 [(M⁺NH₄)⁺]; p.f. 238-245 °C (dec.).

Ejemplo 162

Ácido 2-{3-[7-(4-Fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-
benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-fenil}-4metil-tiazol-5-
20 carboxílico (2-hidroxi-etil)-amida
Una mezcla 3-[7-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo
[b] [1,4] diazepin-2-il]-tiobenzamida (Ejemplo 149) (78 mg,
0,2 mmol) y etil 4-cloro-3-oxo-butanoato (164 mg, 1,0 mmol)
en etanol (4 ml) se calentó a reflujo durante 24 h. La
25 solución se enfrió a 0 °C y se agitó durante 0,5 h. Los
cristales se aislaron mediante filtración y subsiguiente-
mente se suspendieron en 2-amino-etanol (4 ml). La mezcla
se agitó a 70 °C durante 4 h, se enfrió a 23 °C, y se

✓

repartió entre acetato de etilo y H₂O. Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron al vacío y el residuo se trituro con acetato de etilo para rendir el compuesto del título como sólido amarillo claro (37 mg).

5 MS (ISP) 515,3 [(M+H)⁺]; p.f. 248-251 °C (dec.).

Ejemplo 163

Ácido 3-[7-(4-Fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4] diazepin-2-il]-benzoico

A una suspensión de 3-[7-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro
10 3H-benzo[b] [174]diazepin-
2-il]-benzonitrilo (Ejemplo 57) (355 mg, 1 mmol) en EtOH (2 ml) se añadieron 2N KOH (5 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h, seguidamente se enfrió a 23 °C y se repartió entre acetato de etilo y H₂O. El pH de la fase
15 acuosa se ajustó a 3 mediante la adición de HCl 3N, formándose un precipitado. La mezcla se agitó en el baño de hielo durante 0,5 h.

El sólido cristalizado se recogió mediante filtración, se trituro con acetato de etilo y se secó, para rendir el compuesto del título como sólido amarillo claro (218 mg).
20

MS (ISN) 373,3 [(M-H)⁻]; p.f. 290-296 °C (dec.).*

Ejemplo 164

Ácido 4-[7-(4-Fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4] diazepin-2-il]-piridina-2carboxílico

25 4-[7-(4-Fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4] diazepin-2-il]-piridina-2carbonitrilo (Ejemplo 94) (356 mg) se sometió del modo análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 163. La mezcla de reacción se repartió entre ace-

tato de etilo y H₂O, y el pH de la fase acuosa se ajustó a 3 mediante la adición de 3N HCl, formándose seguidamente un precipitado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con solución salina, se secó sobre Na₂SO₄, y se evaporó al vacío. El residuo se trituro con EtOH para rendir el compuesto del título como un sólido amarillo (190 mg).

MS (ISN) 374,2 [(M-H)⁻]; p.f. 211-213 °C (dec.).

Ejemplo 165

10 8-(4-Fluoro-fenil)-4-[3-(5-metil-[1,3,4] oxadiazol-2-il)-fenil]-1,3-dihidrobenczo[b] [1,4]diazepin-2-ona

Una mezcla de hidrazida de ácido 3-[7-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4] diazepin-2-il]-benzoico (Material de partida 8a-2) (58 mg, 0,15 mmol) e hidroc
15 cloruro de etil acetimidato (74 mg, 0,6 mmol) en piridina (0,6 ml) se calentó hasta 100 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a 23 °C, se diluyó con H₂O (30 ml) y se agitó durante 20 min. El precipitado se recogió mediante filtración, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en silica
20 gel empleando acetato de etilo/hexano (2:1) como eluyente. El producto purificado se cristalizó a partir de Et₂O/hexano para rendir el compuesto del título como sólido amarillo claro (28 mg).

MS (ISP) 430,3 [(M⁺NH₄)⁺]; p.f. 254-256 °C (dec.).

25 Material de partida 8a-1

Ácido 3-[7-(3-Fluorometil-fenil)-8-metil-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4] diazepin-2il]-benzoico alil éster

A una solución de ácido 3-[7-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-

dihidro-3H-benzo[b] [1,4]diazepin-2-il]-benzoico (Ejemplo 163) (749 mg, 2 mmol) y 1,1,3,3,-tetrametilguanidina (230 mg, 2 mmol) en DMSO (24 ml) se añadieron bromuro de alilo (242 mg, 2 mmol) y la mezcla se agitó a 23 °C durante 2,5 h. Se añadió H₂O (100 ml) y la agitación se continuó durante 20 min. El precipitado se recogió mediante filtración y se trituró con acetato de etilo/Et₂O (1:1) para rendir el compuesto del título como sólido amarillo claro (705 mg).

MS (ISP) 415,2 [(M+H)⁺]; p.f. 226-228 °C.

10 Material de partida 8a-2

Hidrazida del ácido 3-[7-(4-Fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4] diazepin-2-il]-benzoico

A una suspensión de ácido 3-[7-(3-fluorometil-fenil)-8-metil-4-oxo-4,5-dihidro-3H

15 benzo[b] [1,4]diazepin-2-il]-benzoico alil éster (Starting material 8a-1) (207 mg, 0,5

mmol) en MeOH (3,5 ml) se añadió hidrazina hidrato (0,25 ml, 5 mmol). La mezcla

se agitó a 60 °C durante 15 h, seguidamente se enfrió a 23 °C y se diluyó con H₂O (35 ml). El precipitado se recogió mediante filtración y se secó, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice empleando acetato de etilo/hexano (1:1) como eluyente. El producto purificado se cristalizó a partir de Et₂O/hexano para rendir el compuesto del título como sólido amarillo claro (64 mg).

MS (ISN) 387,0 [(M-H)⁻]; p.f. 256-258 °C (dec.).

Ejemplo 166

4-[3-(4,5-Dimetil-4H-[1,2,4] triazol-3-il)-fenil]-8-(4-

✓

fluoro-fenil)-1,3-dihidrobenczo[b] [1,4]diazepin-2-ona

Una mezcla de hidrazida del ácido 3-[7-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4] diazepin-2-il]-benzoico (Material de partida 8a-2) (234 mg, 0,6 mmol) y hidroc
5 cloruro de etil acetimidato (185 mg, 1,5 mmol) en EtOH (12 ml) se calentó a reflujo durante 0,5 h. La mezcla se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y H₂O, las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron al vacío para rendir un residuo amorfo (261 mg). Una muestra de este
10 material (92 mg) se disolvió en una solución 33% (3 ml) de metilamino en EtOH. Después se agitó durante 0,5 h a 23 °C, la mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se calentó en 1,4-dioxano (5 ml) a 100 °C durante 2 h. El solvente se evaporó al vacío y el producto crudo se cromato-
15 grafió sobre gel de sílice empleando acetato de etilo y acetato de etilo/metanol (4:1) como eluyente. El producto purificado se trituró con acetato de etilo para rendir el compuesto del título como sólido amarillo claro (26 mg).

MS (ISP) 426,4 (M+H)+; p.f. 238-240 °C (dec.).

20 Ejemplo 167

3-[7-(4-Fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo [b] [1,4] diazepin-2-il]-N-hidroxibenzamidina

A una suspensión agitada de 3-[7-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3h-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-benzonitrilo
25 (Ejemplo 57) (355 mg, 1 mmol) en EtOH (60 ml) se añadieron a 23 °C durante 6 h una solución al 50% de hidroxilamino acuoso (3,48 ml, 60 mmol) en 6 porciones. La mezcla se enfrió en el baño de hielo, se diluyó con H₂O (100 ml) y se

✓

agitó durante 1 h. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y Et₂O, y se trituro con acetato de etilo para rendir el compuesto del título como sólido amarillo claro (336 mg).

5 MS (ISP) 389,2 [(M+H)⁺]; p.f. 257-259 °C (dec.).

Ejemplo 168

8-(4-Fluoro-fenil)-4-{3-[5-(3-hidroxi-propil)-[1,2,4] oxadiazol-3-il]-fenil}-1,3dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona

10 A una suspensión agitada de 3-[7-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3h-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-N-hidroxi-benzamidina (Ejemplo 167) (78 mg, 0,2 mmol) en EtOH (3 ml) se añadieron a 23 °C hidruro de sodio (dispersión en aceite 55%, 32 mg, 0,8 mmol) y la mezcla se agitó a 23 °C durante
15 5 min. Se añadió butirolactona (103 mg, 1,2 mmol) y la mezcla se calentó hasta 70 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a 23 °C y se repartió entre acetato de etilo y H₂O. Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se evaporaron al vacío, y el residuo se cristalizó a partir de
20 diclorometano para rendir el compuesto del título como sólido amarillo claro (60 mg).

MS (ISP) 457,3 [(M+H)⁺]; p.f. 220-222 °C.

Ejemplo 169

8-(4-Fluoro-fenil)-4-[3-(3-metil-[1,2,4] oxadiazol-5-il)-fenil]-1,3-dihidrobenczo[b] [1,4]diazepin-2-ona
25 A una solución de ácido 3-[7-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b] [1,4] diazepin-2il]-benzoico (Ejemplo 163) (262 mg, 0,7 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (130 mg,

✓

0,84 mmol) en CH₃CN/DMF (7 ml/10 ml), enfriada a 0 °C, se añadieron EDC (161 mg, 0,84 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió N-hidroxi-acetamidina (62 mg, 0,84 mmol) y la agitación se continuó durante 4 h a 23 °C.

5 La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y H₂O y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío. El residuo se calentó en tolueno (30 ml) durante 20 h a reflujo. La mezcla se enfrió, se evaporó al vacío y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice empleando acetato de etilo/hexano (2:1) como eluyente. El producto purificado se trituró con acetato de etilo para rendir el compuesto del título como sólido amarillo claro (49 mg).

MS (ISN) 411,2 [(M-H)⁻]; p.f. 266-268 °C.

Ejemplo 170

15 8-(4-Fluoro-fenil)-4-(2-hidroxi-fenil)-1,3-dihidro-benzo
[b] [1,4] diazepin-2-ona

Una mezcla de ácido 4'-fluoro-bifenil-3,4-diamino (preparado a partir de (3-amino-4'-fluorobifenil-4-il)-carbámico terc-butil éster (Ejemplo G39) mediante tratamiento con
20 TFA) (121 mg, 0,6 mmol) y 4-hidroxycumarina (97 mmol, 0,6 mmol) en xileno (8 ml) se calentó hasta 130 °C durante 6 h. Se formó un precipitado amarillo después de aproximadamente una hora.

La mezcla se enfrió a 23 °C, se diluyó con acetato de etilo
25 (8 ml) y hexano (8 ml) y la agitación se continuó durante 15 min. El precipitado se recogió mediante filtración y se trituró con acetato de etilo/hexano (1:1) para rendir el compuesto del título como una mezcla con la 7-(4-fluoro-

fenil)-4-(2-hidroxi-fenil)-1,3-dihidro-benzo [b] [1,4] di-
azepin-2-ona isomérica como sólido amarillo (117 mg).

MS (ISP) 347,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 171

5 4-(3-Cloro-2,4-dihidroxi-fenil)-8-(4-fluoro-fenil)-1,3-
dihidrobenczo[b] [1,4]diazepin-2-ona

Utilizando 4'-fluoro-bifenil-3,4-diamino (preparado a par-
tir de ácido (3-amino-4'-fluorobifenil-4-il)-carbámico
terc-butil éster (Ejemplo G39) mediante tratamiento con
10 TFA) (121 mg, 0,6 mmol) y 8-cloro-4,8-dihidroxicumarina
(128 mmol, 0,6 mmol) de un modo análogo al procedimiento
descrito en Ejemplo 170, el compuesto del título se obtuvo
como una mezcla con la 4-(3-cloro-2,4-dihidroxi-fenil)-7-
(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-benzo[b] [1,4]diazepin-2-ona
15 isomérica como sólido amarillo claro (103 mg).

MS (ISN) 395,1 [(M-H)⁻].

Ejemplo I

Se producen de modo convencional comprimidos con la si-
guiente composición:

	Mg/comprimido
Ingrediente activo	100
Lactosa en polvo	95
Almidón de maíz blanco	35
Polivinilpirrolidona	8
Carboximetilalmidón sódico	10
Estearato magnésico	2
Peso del comprimido	250



Ejemplo II

Se producen de modo convencional comprimidos con la siguiente composición:

	Mg/comprimido
Ingrediente activo	200
Lactosa en polvo	100
Almidón de maíz blanco	64
Polivinilpirrolidona	12
Carboximetilalmidón sódico	20
Estearato magnésico	4
Peso del comprimido	400

Ejemplo III

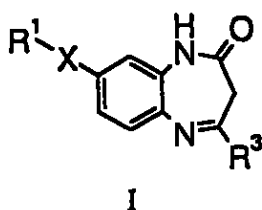
5 Se producen cápsulas con la siguiente composición:

	Mg/cápsula
Ingrediente activo	50
Lactosa cristalina	60
Celulosa microcristalina	34
Talco	5
Estearato magnésico	1
Peso del contenido de la cápsula	150

Una vez obtenido el tamaño de partícula adecuado para el ingrediente activo, se mezclan homogéneamente la lactosa cristalina y la celulosa microcristalina, se tamizan y se-
10 guisamente se añaden talco y estearato magnésico y se mezclan. La mezcla final se rellena en cápsulas de gelatina dura de tamaño adecuado.

Reivindicaciones

1. Compuestos de fórmula general I



en donde

X es un enlace sencillo o un grupo etinodiflo, en donde,

10 en caso de que X sea un enlace sencillo,

R¹ es hidrógeno; halógeno; nitro; alquilo inferior; halo-
alquilo inferior; alcoxicarbonilo; cicloalquilo inferior,
opcionalmente sustituido con oxígeno; benzoílo, opcional-
mente sustituido con alquilo inferior, halo-alquilo infe-
rior, o halógeno; fenilo, opcionalmente sustituido con ha-
lógeno, hidroxilo, alquilo inferior, halo-alquilo inferior,
cicloalquilo inferior, ó alcóxilo inferior, halo-alcóxilo
inferior, ó ciano; estirenilo; feniletilo; naftilo; bifeni-
lo; benzofuranilo; ó anillo heterocíclico de 5 ó 6 eslabo-
nes, opcionalmente sustituido con oxo, benziloxi, benzoílo,
20 metanosulfonilo, bencenosulfonilo, o acetilo;

en caso de que X sea un grupo etinodiflo,

R¹ es hidrógeno; alquilo inferior, opcionalmente sustituido
con hidroxilo; halo-alquilo inferior; cicloalquilo infe-
rior, opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquilo infe-
rior, halo-alquilo inferior, alcóxilo inferior, halo-
alcóxilo inferior, o halógeno; cicloalquenilo inferior,
opcionalmente sustituido con alquilo inferior, halo-alquilo

191
192

inferior, alcoxilo inferior, halo-alcóxilo inferior, halógeno, ó oxo; alquénilo inferior; fenilo, opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo inferior, halo-alquilo inferior, cicloalquilo inferior, alcoxilo inferior, halo; anillo heterocíclico de 5 ó 6 eslabones,, opcionalmente sustituido con alquilo inferior, halógeno, oxo, benziloxilo, benzoílo, metanosulfonilo, bencenosulfonilo, acetilo, pivaloílo, tert.butoxicarbonilo, ó tert.butilcarbonilo; ó benzofuranilo;

- 10 R^3 es fenilo; piridina; tiofenilo o tiazolilo, que están opcionalmente sustituidos con halógeno, ciano, nitro, azido, hidroxilo, carboxilo, morfolin-4-carbonilo, carbamoílo, tiocarbamoílo, N-hidroxicarbamoílo, trimetilsililetinilo, o de alquilo inferior, alquinilo inferior, alcoxilo inferior, halo-alquilo inferior, 4-alquilo inferior-piperazin-1-carbonilo, aminoalquilcarbonilo inferior, que están opcionalmente sustituidos por amino, aminoalquilo inferior, acilamino, oxo, hidroxilo; alcoxilo inferior, tioalquilo inferior, o carboxilo que está opcionalmente
- 15 esterificado ó amidado; ó un heterociclo aromático de 5 eslabones que está opcionalmente sustituido por amino, aminoalquilo inferior, acilamino, oxo, hidroxilo, alcoxilo inferior, tioalquilo inferior, carboxilo que está opcionalmente esterificado con alquilo inferior o amidado con alquilamino inferior que está eventualmente sustituido por hidroxilo, ó alquilo inferior que está opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, amino, aminoalquilo inferior, acilamino, ó amidino, que está opcionalmente susti-
- 20
- 25

tuido por alquilo inferior, $-C(NRR')=NR''$ (donde R, R' y R'' son hidrógeno o alquilo inferior), hidroxilo, alcoxilo inferior, tioalquilo inferior, aciloxilo, sulfinilalquilo inferior, sulfonilalquilo inferior, alcoxilo inferior sulfanilalquilo inferior, sulfanilalquilo inferior, cicloalquilsulfinilo, cicloalquilsulfonilo, hidroxiimino, ó alcoximino inferior, que está opcionalmente esterificado ó amidado, alquenilo inferior, oxo, ciano, carbamoíloxilo, ó sulfamoílo que está opcionalmente sustituido por alquilo inferior,

con la condición de que, si X es un enlace sencillo y R' es piridinilo, R' no es hidrógeno, o metilo;

y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables

2. Compuestos de conformidad con la fórmula I preferentes en los que R' es fenilo sustituido en posición meta por ciano; halógeno; ó imidazolilo, el cual está opcionalmente sustituido por alquilo inferior; ó 1,3-tiazolilo el cual está opcionalmente sustituido por hidroxialquilo inferior, carboxilo, o $-CO-NH-(CH_2)_nOH$; 1,3-oxazolilo; 1,2,3-triazolilo; 1,2,4-triazolilo el cual está opcionalmente sustituido con alquilo inferior; tetrazolilo; o isoxazolilo, que está opcionalmente sustituido por alquilo inferior.

3. Los siguientes compuestos de conformidad con la reivindicación 2:

3-(4-Oxo-7-feniletinil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-benzonitrilo;

4-(3-Cloro-fenil)-8-feniletinil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]

- diazepin-2-ona;
- 4-(3-Imidazol-1-il-fenil)-8-feniletinil-1,3-dihidro-benzo
[b][1,4]diazepin-2-ona;
- 3-[7-(4-Fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]
- 5 diazepin-2-il]-benzonitrilo;
- 8-(4-Fluoro-feniletinil)-4-(3-imidazol-1-il-fenil)-1,3-
dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona;
- 8-(4-Fluoro-feniletinil)-4-(3-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-
1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona;
- 10 8-(4-Fluoro-fenil)-4-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-fenil]-1,3-
dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona;
- 8-(4-Fluoro-2-metil-fenil)-4-(3-imidazol-1-il-fenil)-1,3-
dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona;
- 8-(4-Fluoro-2-hidroxi-fenil)-4-(3-imidazol-1-il-fenil)-1,3-
- 15 dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona;
- 8-(4-Fluoro-feniletinil)-4-(3-tetrazol-1-il-fenil)-1,3-
dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona;
- 8-(2-Fluoro-fenil)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-1,3-
dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona;
- 20 8-(4-Fluoro-fenil)-4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-1,3-
dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona;
- 8-(2,4-Difluoro-fenil)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-1,3-
dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona;
- 8-(2,3-Difluoro-fenil)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-1,3-
- 25 dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona;
- 8-(2-Fluoro-fenil)-4-[3-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-
fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona;
- Ácido 2-{3-[7-(2-Fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo

19A
195

[b][1,4]diazepin-2-il]-fenil}tiazol-4-carboxílico;

Ácido 2-{3-[7-(4-Fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo

[b][1,4]diazepin-2-il]-fenil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico

(2-hidroxietil)-amida; y

5 4-[3-(4,5-Dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-8-(4-fluoro-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona;

4. Compuestos de fórmula I, en que R³ es tiofenilo, opcionalmente sustituido con halógeno, ciano; ó piridinilo, opcionalmente sustituido con halógeno, ó ciano.

10 5. Los siguientes compuestos de conformidad con la reivindicación 4:

8-(4-Fluoro-feniletinil)-4-(2-imidazol-1-il-piridin-4-il)-

1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona;

2-[7-(4-Fluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-benzo[b][1,4]

15 diazepin-2-il]-tiofeno-3-carbonitrilo;

4-(4-Oxo-7-feniletinil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4] diazepin-2-il)-piridin-2-carbonitrilo; y

4-[7-(2,4-Difluoro-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-piridin-2-carbonitrilo.

20 6. Un medicamento que contiene uno o más compuestos de cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

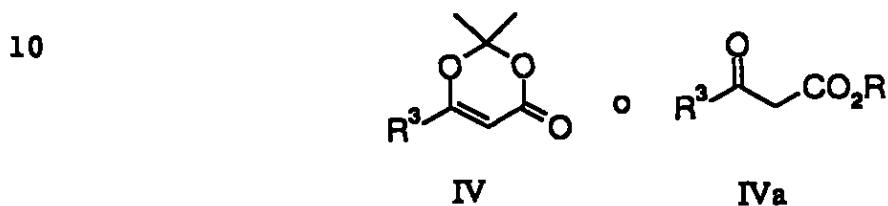
7. ⁶ Un medicamento de conformidad con la reivindicación ⁶ para el tratamiento o prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, incluyendo psicosis, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos y déficits de memoria.

8. Un proceso para la preparación de compuestos de

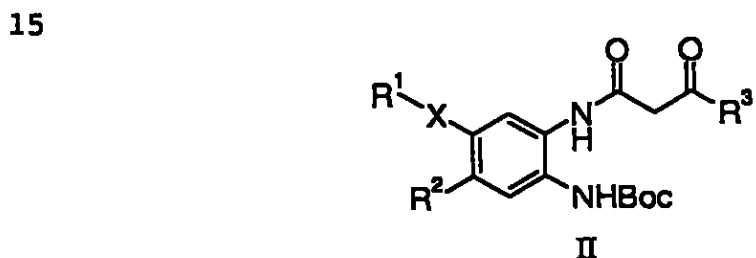
fórmula I tal y como se define en la reivindicación 1, comprendiendo dicho proceso hacer reaccionar un compuesto de fórmula III:



con un compuesto de fórmula IV o IVa



en el que R es etilo o butilo, a un compuesto de fórmula II



20 que subsiguientemente es sometido a desprotección del grupo amino y a ciclación, para obtener un compuesto de fórmula I de la reivindicación 1.

9. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, siempre que esté preparado mediante
25 un proceso tal como se define en la reivindicación 8 o mediante un método equivalente.

10. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5 para el tratamiento de

196
197

trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, incluyendo psicosis, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos y déficits de memoria.

5 11. El uso de uno o más compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5 y/o una o más de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables para la fabricación de medicamentos para el tratamiento o prevención de enfermedades.

10 12. El uso de acuerdo con la reivindicación 11 para el tratamiento o prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, incluyendo psicosis, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos y déficits de memoria.

Nota :

los folios

199 Tarjeta archivo temático

200 " " propietarios,

fueron retirados para archivar.

Noviembre 22, 2000

Nota:

Se retiran los folios
pendiente al extracto

198 y 197 corres-
de publicación

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION [✓]

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante (1)
- Nombre e identificación del Inventor (1)
- Título o nombre de la invención (1)
- Descripción (8)
- Reivindicaciones (190)
- Resumen (5)
- Comprobante de Pago (2)

- [✓]
- [✓]
- [✓]
- [✓]
- [✓]
- [✓]
- [✓]

COMPLETA [✓]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario
- Nombre e identificación del inventor o diseñador
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse
- Representación gráfica
- Comprobante de pago

- []
- []
- []
- []
- []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha: Radicación : 00077374 00000000 Folios: 200
 Fecha (AMD): 2008-10-11 16:15:30
 Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
 Conmutador: 334 12 21-2-3-4
 Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
 Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-77374

Fecha: 13 de octubre del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 22 de junio de 1994,
del folio 76.618 al folio 76.623 del
libro de Protocolo N^o 259, obra el
documento N^o 15.256 conferido por F.
HOFFMANN LA ROCHE A.G.

domiciliado(a) en Basilea -
Suiza

al doctor JOSE LLOREDA
CAMACHO y/o ALFONSO LLOREDA CAMACHO y/o JOSE
ANTONIO LLOREDA

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos

. Facultad para desistir SI.

Revisado 202022.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia



200

Industria y Comercio**DIVISION DE NUEVAS CREACIONES** R I N T E N D E N C I A
PRIMER EXAMEN DE FORMA**EXPEDIENTE 00-77374**

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

- SI ☐ NO ☐ NO APLICABLE ☒ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).
- SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).
- SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000)
- SI ☒ NO ☐ EXTEMPORANEAMENTE ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París.
- SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.
- SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).
- SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS

OBSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS: Deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI ☐ NO ☒ Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI ☐ NO ☒ Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente.

Bogotá, D.C., 13 de Octubre del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.

202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10

Conmutador: 334 12 21

Fax: 281 31 25

Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**PRIMER EXAMEN DE FORMA**

CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC

1928
00 077-374
A 61 K 31/5513

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 /94).
SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones.
SI ☒ NO ☐ Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☐ NO ☒ Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☐ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,
Noviembre 22, 2000.

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-77374

AUTO 3696

LA JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE:

ARTICULO PRIMERO: Tener como representante de la sociedad solicitante al doctor JOSE ANTONIO LLOREDA.

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

28 NOV. 2000

Dado en Bogotá D.C., a los _____

LA JEFE DE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES,

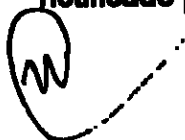

ALIX CARMONA CESPÉDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

30 NOV 2000

Bogotá D.C.,

notificado por anotación en estado de esta misma fecha.



VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI _____ NO _____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia