

**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

Organización CSA Ltda



DAN  
AG

SOLICITUD

**PATENTE DE INVENCION**

03-89467

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "DERIVADOS DE DIHIDRO-BENZO[b][1,4] DIAZEPIN-2-ONA COMO ANTAGONISTAS II  
DE  $\alpha$ Glur2"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 243/12 ; AG1K 31/583

71. SOLICITANTE F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO BASLE, SUIZA

74. REPRESENTANTE LEGAL JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. 10.784

Código 231

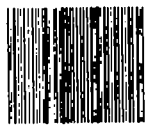
2. BOGOTÁ, D.C. - 7 OCT 2003

202038

DF

CS

# PETITORIO



03 089467 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicacion : 03089467 00000000 Folios: 336  
Fecha (AMD): 2003-10-07 16:37:34  
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE HACI 411 PRESENTAC  
Dependencia: 2020-DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

## FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE:  
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

② SOLICITANTE  
(71)

Nombre: F.HOFFMANN-LA ROCHE AG

Dirección: Grenzacherstrasse 124,  
CH-4070 Basle (Suiza)  
Nacionalidad o Domicilio: Basle, Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

### IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número \_\_\_\_\_

③ REPRESENTANTE  
GERADO

Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número 17.159.681 TP 10.784

④ INVENTOR(ES)  
(72)

Nombre: Geo Adam, Erwin Goetschi, Vincent Mutel, Juergen Wichmann y  
Thomas Johannes Woltering

Dirección: 8 Untere Staltenstrasse, 79650 Schopfheim (DE). 23 Landhofweg,  
CH-4153 Reinach (CH). 6, Rue des Grands Champs, F-68350  
Brunstatt (FR). 32 Im Wolfischbuehl, 79585 Steinen (DE).  
13 Riedlistrasse, 79576 Weil am Rhein (DE).

Nacionalidad o Domicilio: ALEMANIA, SUIZA y FRANCIA

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP02/03644

Fecha: 02/04/02

Publicación Internacional No. WO 02/083652 A1

Fecha: 24/10/02

⑥ Título (54) "DERIVADOS DE DIHIDRO-BENZO [b][1,4] DIAZEPIN-2-ONA  
COMO ANTAGONISTAS II DE mGluR2"

⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 243/12 ; A61K 31/55B

⑧ Prioridad (33) País de Origen (32) Fecha (31) Número de Solicitud  
SI ☒ NO ☐ EP 12-04-01 01109125.3

⑨ Comprobante de Pago No. 03-70,199 Fecha: Septiembre 25/03

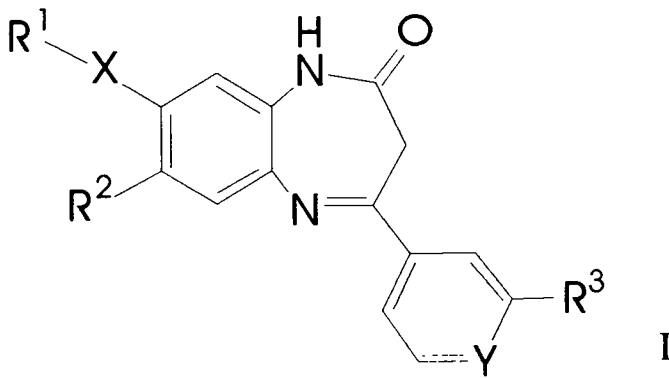
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimiento de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de es
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO LLOREDA

FIRMA:

C.C. 17.159.661 Bta. T.P. 10.784

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 03089467 00000000

Folios: 336,

Fecha (AMD): 2003-10-07 16:37:34

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE HACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 70,199

FECHA : SEPTIEMBRE 25 DE 2003

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE       | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|-------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|---------------|
| LLORED Y CIA S. A | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 7030467  | 25/09/2003 | 10,516,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO              | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 400,000.00     |
|       |                         | TOTAL :                             | \$ 400,000.00  |

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

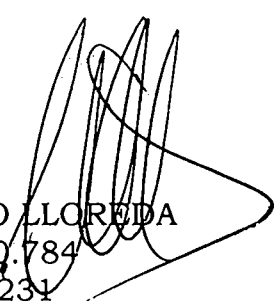
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_



3

**ANEXO**

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **JOSE ANTONIO LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **ANGELA MARIA RESTREPO** y/o **ALICIA LLOREDA RICAURTE** 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 esta presentando con esta solicitud. 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  
Código 231

4

**TRADUCCION OFICIAL NO. 075-2001**  
**DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES**

=====

Legalizaciones de un poder otorgado por F. Hoffmann-La Roche AG., con Certificación Notarial, escritos simultáneamente en inglés y en español.

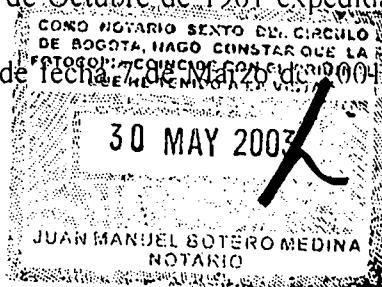
El poder se encuentra firmado por Dr. H. -F. Czekay y Dr. W. Spoden, como Administrador Asistente y Mandatario, respectivamente, de dicha Compañía.

El Certificado notarial se encuentra firmado por Beat Burgin y tiene el siguiente sello:

BEAT BURGIN \* NOTARIUS BASILIENSIS

No. Prot. Nota. 50/2001

A continuación Apostilla de la Convención de la Haya de 5 de Octubre de 1961 expedida en Alemán, en relación con la firma del señor Beat Burgin, de fecha 7 de Mayo de 2001, firmado por Heidi Fischer.



Es traducción fiel y completa, de la cual queda copia en el archivo del Traductor para su confrontación, a la cual me remito.

Bogotá, D.C. 17 de Abril de 2001

=====

*Chaple*  
**ANGELA A. PULFICIO MAYORGA**  
Traductor e Int. Notarial  
Resol. No. 0177 del 97 del Ministerio de Justicia

TRADUCCION OFICIAL No. 8307

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

-----

Traducción de las legalizaciones en alemán que se encuentran a continuación de un documento escrito en inglés, por el cual la firma F. Hoffmann-La Roche AG, domiciliada en Basilea, Suiza, otorga poder a los Drs. JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, domiciliados en Bogota, Colombia. Dado y firmado por los Drs. H.F. Czekay y W. Spoden, el 28 de febrero 2001. Sigue autenticación en inglés de dichas firmas por el notario de Basilea, B. Bürgin, el 2 de marzo 2001.

#### APOSTILLA

(Convención de La Haya)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. B. Bürgin

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 7 de marzo 2001

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 2.129/ 3.585

9. Sello

10. Firma

Cancillería de Estado

Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea) Heidi Fischer

-----

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 24 de abril 2001.

LUZ ARRIAGA DE HERBER  
TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL

República de Colombia

MINISTERIO DE RELACIONES  
EXTERIORES

*421808*  
*Quagol*  
CUYA FIRMA APARECE EN EL  
DOCUMENTO DESEMPEÑA  
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2003 APR 26 11:08

JEFE DE LEGALIZACIONES  
SANTAFE DE BOGOTA

NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO  
NOTA, HAGO CONSTAR QUE LA  
COPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL  
QUE HE TENIDO A LA VISTA  
30 MAY 2003  
JUAN RAMON NOTARIO MEDINA

Los abajo firmados.

F.Hoffmann-La Roche AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza,

The undersigned.

F.Hoffmann-La Roche AG a corporation organized and existing under the laws of Switzerland,

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

of 4070 Basel, Switzerland

nombramos por el presente a JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6º., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado: elevar solicitudes, declaraciones, reclamos y recursos; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

February 28, 2001

Dado y firmado

Dr. H.-F. Czokay  
Assistant Manager

Dr. W. Spoden  
Holder of  
Procuration

Given and signed this



SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

*[Handwritten signature]*



APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Schweiz (Suisse)

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von *B. Burgen*

3. in seiner Eigenschaft als *Notarius*

4. sie ist versehen mit dem Staatstempel des *Basel-Stadt*

Besitz

-7. März 2001

5. in Basel (Stadt)

6. am

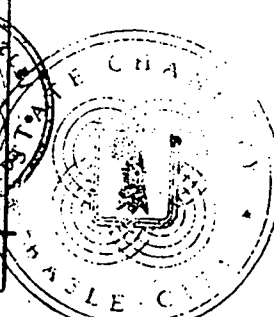
7. durch die Staatkanzlei des Kantons Basel-Stadt

8. unter Nr. *2725/315*

9. Siegel/Stempel:

10. Unterschrift:

*Heidi Fischer*



CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de America  
Estado de {ss  
Condado de

A los dias del mes de de 20  
comparecio personalmente ante mi, Notario  
Publico en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta  
que es/son la persona descrita y firmante del  
documento que precede, declarando ante mi que  
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él  
se expresan

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de America  
Estado de {ss  
Condado de

A los dias del mes de de 20  
comparecio personalmente ante  
mi, Notario Público en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta  
que es/son la persona descrita y firmante del  
documento que precede, declarando ante mi que  
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él  
se expresan

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza  
~~Estados Unidos de America~~  
Ciudad Basilea {ss  
Condado de

Hoy 2 de Marzo de 2001 comparecieron  
Dr. H. F. Czekay y  
Dr. W. Spoden a quien conozco y  
de quien me consta que firmó el anterior documento,  
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que  
person Asistentes de Gerencia

de F.Hoffmann-La  
Roche AG la compañía nombrada en  
el documento, que antecede, una sociedad  
debidamente organizada y existente conforme a las  
leyes de Suiza, Estados  
Unidos de America, domiciliada en la ciudad de  
Basilea, Condado de  
Estado de Suiza, Estados Unidos de  
America y legalmente constituida para un periodo de  
duración que aún no ha terminado; que el declarante  
está a autorizado por dicha Compañia para conferir  
este poder; que el sello estampado por él al pie de tal  
poder, en nombre y en representación de la  
expresada Compañia, es el sello oficial de ella; y que  
el objeto para el cual se contiene este instrumento  
está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de  
incorporación firmados en Suiza, Ciudad de,  
Estado de Basilea, on fecha Jun. 15/89,  
y certifica que de conformidad con la legislación de  
dicho Estado la anterior declaración juramentada es  
prueba suficiente de que el declarante sobre que ella  
versa son ciertos y veros los hechos sobre los que ella  
versa son ciertos y veros los hechos sobre los que ella



Not. Pub. Nr. 50/2001

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America  
State of {ss  
County of

On this day of , 20 , personally  
appeared before me, a Notary Public, in and for the  
above mentioned county,

to me known to be the person described in and  
who executed the foregoing document, and who duly  
acknowledged to me that executed same for the  
uses and purposes therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America  
State of {ss  
County of

On this day of , 20 , personally  
appeared before me, a Notary Public, in and for the  
above mentioned county,

to me known to be the person described in and who  
executed the foregoing document, and who duly  
acknowledged to me that executed same for the  
uses and purposes therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America Switzerland  
State of Basilea {ss  
County of

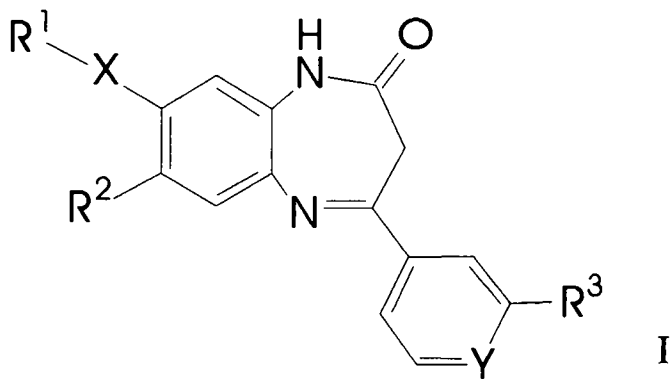
On this 2nd day of March , 2001,  
personally Dr. H. F. Czekay and Dr. W. Spoden  
came

to me known, and known to me to be the person who  
signed the foregoing instrument, who being by me  
duly sworn did depose and say that he is the  
Manager and Holder of they are Assistant  
Production of F.Hoffmann-La  
Roche AG

the company named  
within, a Corporation organized and existing under  
the laws of the State of Switzerland, United States  
of America, domiciled at the City of Basel, Switzerland  
County of , State of  
United States of America, and legally constituted for a  
period of tenure not yet expired; that the deponent is  
authorized by said Company to confer this power of  
attorney; that the seal affixed hereunto by the  
deponent in the name and on behalf of said  
Corporation is the corporate seal thereof; and that the  
purpose for which this instrument is granted is  
included within the corporate purposes of the  
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles  
of Incorporation of said Corporation executed at Switzer-  
land, City, State of Basle, under date of  
15th day of June 1989, and hereby  
certifies that under the laws of said State the  
foregoing acknowledgment is sufficient proof that the  
facts therein contained are true, which he attests.

*Handwritten signature*



## Solicitud Internacional No.

### A. CLASIFICACION DE MATERIA

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

## B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

|      |      |      |      |
|------|------|------|------|
| IPC7 | C07D | A61K | A61P |
|------|------|------|------|

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

### C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

| Categoría ° | Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes                                                                       | Relevante a la reivindicación No. |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| A           | WO 01 10846 A (PAJOUHESH HOSSIEN ;CURRY<br>KENNETH (CA); IGT PHARMA INC (CA))<br>15 Febrero 2001 (2001-02-15)<br>página 38-49; reivindicación I<br><br>--- | 1-20                              |
| P, Y        | WO 01 29012 A (HOFFMANN LA ROCHE)<br>26 Abril 2001 (2001-04-26)<br>reivindicación I<br><br>---                                                             | 1-20                              |
| P, Y        | WO 01 29011 A (HOFFMANN LA ROCHE)<br>26 Abril 2001 (2001-04-26)<br>reivindicación I<br><br>-/--                                                            | 1-20                              |

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

° Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

**T** documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

"Y" documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&amp;' documento miembro de la misma familia de patentes

|                                                           |
|-----------------------------------------------------------|
| Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional |
|-----------------------------------------------------------|

5 de Agosto de 2002

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

12/08/2002

Nombre y dirección de correo de ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 cpo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Lauro, P





# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/03644

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D243/12 A61K31/5513 C07D403/10 C07D401/04 C07D403/14  
C07D417/10 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                    | Relevant to claim No. |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A          | WO 01 10846 A (PAJOUHESH HOSSIEN ;CURRY<br>KENNETH (CA); IGT PHARMA INC (CA))<br>15 February 2001 (2001-02-15)<br>page 38-49; claim 1 | 1-20                  |
| P,Y        | WO 01 29012 A (HOFFMANN LA ROCHE)<br>26 April 2001 (2001-04-26)<br>claim 1                                                            | 1-20                  |
| P,Y        | WO 01 29011 A (HOFFMANN LA ROCHE)<br>26 April 2001 (2001-04-26)<br>claim 1                                                            | 1-20                  |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \* & \* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 August 2002

Date of mailing of the international search report

12/08/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2200 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lauro, P

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/03644

| Patent document<br>cited in search report |   | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 0110846                                | A | 15-02-2001          | AU 6420700 A               | 05-03-2001          |
|                                           |   |                     | WO 0110846 A2              | 15-02-2001          |
|                                           |   |                     | EP 1210338 A2              | 05-06-2002          |
| WO 0129012                                | A | 26-04-2001          | AU 1020401 A               | 30-04-2001          |
|                                           |   |                     | BR 0014761 A               | 02-07-2002          |
|                                           |   |                     | WO 0129012 A2              | 26-04-2001          |
|                                           |   |                     | EP 1224175 A2              | 24-07-2002          |
|                                           |   |                     | NO 20021691 A              | 10-04-2002          |
| WO 0129011                                | A | 26-04-2001          | AU 7910200 A               | 30-04-2001          |
|                                           |   |                     | BR 0014859 A               | 16-07-2002          |
|                                           |   |                     | WO 0129011 A2              | 26-04-2001          |
|                                           |   |                     | EP 1224174 A2              | 24-07-2002          |
|                                           |   |                     | NO 20021690 A              | 10-04-2002          |
|                                           |   |                     | US 6407094 B1              | 18-06-2002          |

## (12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual  
Bureau International

(43) Fecha de Publicación

24 de Octubre de 2002 (24.10.2002)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 02/083652 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes<sup>2</sup>: C07D 243/12,  
A61K 31/5513, C07D 403/10, 401/04, 403/14, 417/10  
A61P 25/00

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP02/03644

(22) Fecha de Registro Internacional: 2 Abril 2002 (02.04.2002)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:  
01109125.3 12 Abril 2001 (12.04.2001) EP

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (regionales): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente de Eurasia (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

## Publicado:

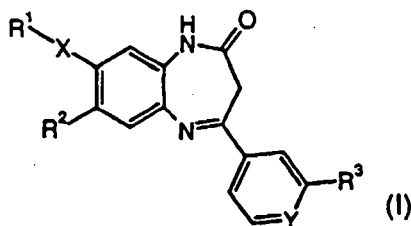
— con reporte de búsqueda internacional  
— antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones(71) Solicitante: F.HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH];  
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basle (SUIZA).

(72) Inventores: ADAM, Geo; 8 Untere Staltenstrasse, 79650 Schopfheim (DE). GOETSCHI, Erwin; 23 Landhofweg, CH-4153 Reinach (CH). MUTEL, Vincent; 6, Rue des Grands Champs, F-68350 Brunstatt (FR). WICHMANN, Juergen; 32 Im Wolfischbuchl, 79585 Steinen (DE). WOLTERING, Thomas, Johannes; 13 Riedlstrasse, 79576 Weil am Rhein (DE).

(74) Agente: WAECHTER, Dieter; 124  
Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (Suiza)

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título:

**"DERIVADOS DE DIHIDRO-BENZO[b][1,4] DIAZEPIN-2-ONA  
COMO ANTAGONISTAS II DE mGluR2"**(57) Resumen: Esta invención se refiere a derivados de dihidrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ona de la fórmula general en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X y Y son como se ha definido en la descripción. La invención además se refiere a medicamentos que contienen estos compuestos, un proceso para su preparación y su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento o prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
24 October 2002 (24.10.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/083652 A1

(51) International Patent Classification<sup>7</sup>: C07D 243/12,  
A61K 31/5513, C07D 403/10, 401/04, 403/14, 417/10,  
A61P 25/00

(21) International Application Number: PCT/EP02/03644

(22) International Filing Date: 2 April 2002 (02.04.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 01109125.3 12 April 2001 (12.04.2001) EP

(71) Applicant: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH];  
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basle (CH).

(72) Inventors: ADAM, Geo; 8 Untere Staltenstrasse, 79650  
Schopfheim (DE). GOETSCHI, Erwin; 23 Landhofweg,  
CH-4153 Reinach (CH). MUTEL, Vincent; 6, Rue des  
Grands Champs, F-68350 Brunstatt (FR). WICHMANN,  
Juergen; 32 Im Wolfischbuehl, 79585 Steinen (DE).  
WOLTERING, Thomas, Johannes; 13 Riedlistrasse,  
79576 Weil am Rhein (DE).

(74) Agent: WAECHTER, Dieter; 124 Grenzacherstrasse,  
CH-4070 Basle (CH).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,  
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN,  
YU, ZA, ZM, ZW.

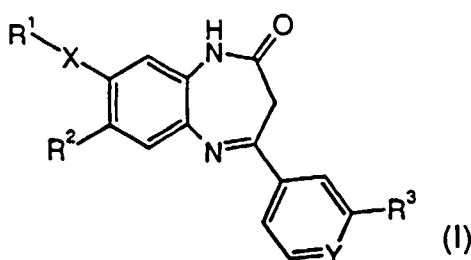
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GI, GM,  
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,  
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent  
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,  
NE, SN, TD, TG).

Published:

with international search report  
before the expiration of the time limit for amending the  
claims and to be republished in the event of receipt of  
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-  
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-  
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: DIHYDRO-BENZO [b] [1, 4] DIAZEPIN-2-ONE DERIVATIVES AS MGLUR2 ANTAGONISTS II



(57) Abstract: This invention is concerned with dihydro-benzo [b] [1, 4] diazepin-2-one derivatives of the general formula wherein R1, R2, R3, X and Y are as defined in the specification. The invention further relates to medicaments containing these compounds, a process for their preparation as well as their use for preparation of medicaments for the treatment or prevention of acute and/or chronic neurological disorders.

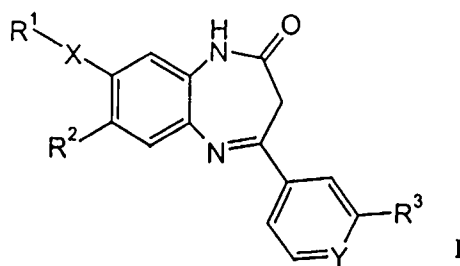
WO 02/083652 A1

**CAPITULO REIVINDICATORIO  
COMO FUE ORIGINALMENTE  
PRESENTADO EN  
FASE INTERNACIONAL**

Reivindicaciones

1. Compuestos de fórmula general

5



en donde

X es un enlace simple o un grupo etinediilo; en donde  
10 en el caso X es un enlace simple,

R<sup>1</sup> es ciano,

halógeno,

alquilo inferior,

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquilo,

15

alcoxilo inferior,

fluoro-alcoxilo inferior,

fluoro-alquilo inferior,

o es pirrol-1-ilo, que no está sustituido o está sus-  
tituido por uno a tres sustituyentes seleccionados del

20

grupo consistente en

fluoro, cloro, ciano, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-hidroxilo, fluoro-

alquilo inferior, alquilo inferior, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-alcoxilo

inferior, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)O-R'', -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-NR'R'',

hidroxi-alcoxilo inferior, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CONR'R'',

25

o es fenilo, que está no está sustituido o sustituido

por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo

consistente en halógeno, alquilo inferior, fluoro-

alquilo inferior, alcoxilo inferior, fluoro-alcoxilo

inferior y ciano;

en el caso X es un grupo etinediilo,

R<sup>1</sup> es fenilo, que no está sustituido o está sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo  
5 consistente en halógeno, alquilo inferior, fluoro-  
alquilo inferior, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquilo, alcoxilo inferior  
y fluoro-alcoxilo inferior;

R<sup>2</sup> es -NR'R'', fluoro-alcoxilo inferior o 3-oxo-  
piperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o piperidin-1-ilo,  
10 cuyos anillos están opcionalmente sustituidos por R'';

R' es hidrógeno,  
alquilo inferior,  
C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquilo,  
fluoro-alquilo inferior o  
15 2-alcoxilo inferior alquilo inferior;

R'' es hidrógeno,  
alquilo inferior,  
C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquilo,  
fluoro-alquilo inferior,  
20 2-alcoxilo inferior alquilo inferior,  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-di-alquilamino inferior,  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-morfolinilo,  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-pirrolidinilo,  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-piperidinilo o  
25 3-hidroxi-alquilo inferior;

Y es -CH= o =N-;

R<sup>3</sup> es halógeno,  
alquilo inferior,



fluoro-alquilo inferior,

alcoxilo inferior,

ciano,

$-(CH_2)_n-C(O)-OR''$ ,

5  $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$ ,

o es un heterociclo aromático de cinco miembros opcionalmente sustituido, que puede

estar sustituido por halógeno, fluoro-alquilo inferior, fluoro-alcoxilo inferior, ciano,

10  $-(CH_2)_n-NR'R''$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)-OR''$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$ ,

$-(CH_2)_n-SO_2-NR'R''$ ,  $-(CH_2)_n-C(NH_2)=NR''$ , hidroxilo, alcoxilo inferior,

alquiltio inferior, o por alquilo inferior, que está opcionalmente sustituido por fluoro,

15 hidroxilo, alcoxilo inferior, ciano o carbamoiloxilo;

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

y a sus sales de adición farmacéuticamente aceptables.

2. Compuestos de acuerdo a la reivindicación 1, en donde X es un enlace simple.

20 3. Compuestos de acuerdo a la reivindicación 2, en donde  $R^1$  es trifluorometilo.

4. Compuestos de acuerdo a la reivindicación 3, en donde  $R^3$  es ciano.

5. Compuestos de acuerdo a la reivindicación 4, cuyos  
25 compuestos están seleccionados del grupo consistente en

4-(4-oxo-8-pirrolidin-1-il-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-piridina-2-carbonitrilo,

4-[8-(ciclopropilmetil-metil-amino)-4-oxo-7-trifluorometil-

4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-piridina-2-carbonitrilo,

4-[8-(ciclopropilmetil-amino)-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-piridina-2-

5 carbonitrilo,

4-[4-oxo-8-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-piridina-2-

carbonitrilo, y

4-[8-(isopropil-metil-amino)-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-

10 dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-piridina-2-carbonitrilo.

6. Compuestos de acuerdo a la reivindicación 3, en donde  $R^3$  es un heterociclo aromático de cinco miembros opcionalmente sustituido, que puede estar sustituido por halógeno, fluoro-alquilo inferior, fluoro-alcoxilo inferior, ciano,  $-(CH_2)_n-NR'R''$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)-OR''$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$ ,  $-(CH_2)_n-SO_2-NR'R''$ ,  $-(CH_2)_n-C(NH_2)=NR''$ , hidroxilo, alcoxilo inferior, alquiltio inferior, o por alquilo inferior, que está opcionalmente sustituido por fluoro, hidroxilo, alcoxilo inferior, ciano o carbamoiloxilo.

7. Compuestos de acuerdo a la reivindicación 6, cuyos compuestos están seleccionados del grupo consistente en

7-dimetilamino-4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

25 7-dimetilamino-4-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

7-dimetilamino-4-(3-imidazol-1-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

- 4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-7-(metil-propil-amino)-  
8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,  
7-(isobutil-metil-amino)-4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-  
fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-  
5 2-ona,  
7-(isopropil-metil-amino)-4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-  
fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-  
2-ona,  
7-(isobutil-metil-amino)-4-(3-{5-[(isopropil-metil-amino)-  
10 metil]-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil)-8-trifluorometil-1,3-  
dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,  
7-(isopropil-metil-amino)-4-[3-(5-pirrolidin-1-ilmetil-  
[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-  
benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,  
15 7-(metil-propil-amino)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-8-  
trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,  
7-(isobutil-metil-amino)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-8-  
trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,  
4-(3-imidazol-1-il-fenil)-7-isobutilamino-8-trifluorometil-  
20 1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,  
7-dimetilamino-4-[3-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-fenil]-8-  
trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,  
7-dimetilamino-4-[3-(4-hidroximetil-oxazol-2-il)-fenil]-8-  
trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,  
25 4-[3-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-fenil]-7-(metil-propil-  
amino)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-  
2-ona, y  
4-[3-(5-hidroximetil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-7-

(metil-propil-amino)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona.

8. Compuestos de acuerdo a la reivindicación 2, en donde R<sup>1</sup> es cloro.

- 5 9. Compuestos de acuerdo a la reivindicación 8, cuyos compuestos están seleccionados del grupo consistente en
- 8-cloro-7-isobutilamino-4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
- 10 8-cloro-7-(metil-propil-amino)-4-[3-(5-pirrolidin-1-ilmetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
- 8-cloro-7-(isopropil-metil-amino)-4-[3-(5-pirrolidin-1-ilmetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
- 15 8-cloro-7-(isobutil-metil-amino)-4-[3-(5-pirrolidin-1-ilmetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
- 8-cloro-4-[3-(5-dimetilaminometil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-7-(isobutil-metil-amino)-1,3-dihidro-
- 20 benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
- 4-[3-(5-azetidin-1-ilmetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-8-cloro-7-(isopropil-metil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
- 4-[3-(5-azetidin-1-ilmetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-8-
- 25 cloro-7-(isobutil-metil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
- 8-cloro-7-(isobutil-metil-amino)-4-[3-(5-piperidin-1-ilmetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-1,3-dihidro-

- benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,  
8-cloro-7-(isopropil-metil-amino)-4-(3-(5-[(isopropil-metil-amino)-metil]-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
- 5 8-cloro-4-(3-(5-[(isobutil-metil-amino)-metil]-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil)-7-(isopropil-metil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,  
8-cloro-7-isopropilamino-4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
- 10 8-cloro-7-(isobutil-metil-amino)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,  
8-cloro-4-(3-imidazol-1-il-fenil)-7-isobutilamino-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,  
8-cloro-7-(etil-metil-amino)-4-[3-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona
- 15 8-cloro-4-[3-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-fenil]-7-(metil-propil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona  
8-cloro-4-[3-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-fenil]-7-(isopropil-metil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona
- 20 2-ona  
8-cloro-4-[3-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-fenil]-7-(isobutil-metil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona  
8-cloro-7-(etil-metil-amino)-4-[3-(4-hidroximetil-oxazol-2-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona
- 25 8-cloro-4-[3-(4-hidroximetil-oxazol-2-il)-fenil]-7-(metil-propil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona  
8-cloro-4-[3-(4-hidroximetil-oxazol-2-il)-fenil]-7-

(isopropil-metil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona, y

8-cloro-4-[3-(4-hidroximetil-oxazol-2-il)-fenil]-7-

(isobutil-metil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona.

10. Compuestos de acuerdo a la reivindicación 2, en donde R<sup>1</sup> es ciano.

11. Compuestos de acuerdo a la reivindicación 10, cuyos compuestos están seleccionados del grupo consistente en

10 8-dietilamino-2-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepina-7-carbonitrilo, y 2-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-4-oxo-8-piperidin-1-il-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepina-7-carbonitrilo.

12. Compuestos de acuerdo a la reivindicación 1, en  
15 donde R<sup>3</sup> es un heterociclo aromático de cinco miembros opcionalmente sustituido, que puede estar sustituido por halógeno, fluoro-alquilo inferior, fluoro-alcoxilo infe-  
rior, ciano, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR'R'', -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)-OR'', -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)-  
NR'R'', -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>-NR'R'', -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(NH<sub>2</sub>)=NR'', hidroxilo,  
20 alcoxilo inferior, alquiltio inferior, o por alquilo infe-  
rior, que está opcionalmente sustituido por fluoro, hidroxilo, alcoxilo inferior, ciano o carbamoiloxilo.

13. Compuestos de acuerdo a la reivindicación 12, en  
donde R<sup>3</sup> es un heterociclo aromático de cinco miembros op-  
25 cionalmente sustituido seleccionados del grupo consistente en. tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, 2H-  
pirazolilo, [1,2,3]triazolilo, [1,2,4]triazolilo,  
[1,3,4]tiadiazolilo y [1,3,4]oxadiazolilo.

14. Compuestos de acuerdo a la reivindicación 13, cuyos compuestos están seleccionados del grupo consistente en 7-dimetilamino-8-feniletinil-4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

5 8-(2-fluoro-fenil)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

7-(etil-metil-amino)-8-metil-4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

10 7-dimetilamino-8-metil-4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

7-(isobutil-metil-amino)-8-metil-4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

15 7-(isobutil-metil-amino)-8-metil-4-[3-(5-pirrolidin-1-ilmetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona, y

4-(3-{5-[(ciclopropilmetil-amino)-metil]-[1,2,3]triazol-1-il}-fenil)-7-(isobutil-metil-amino)-8-metil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona.

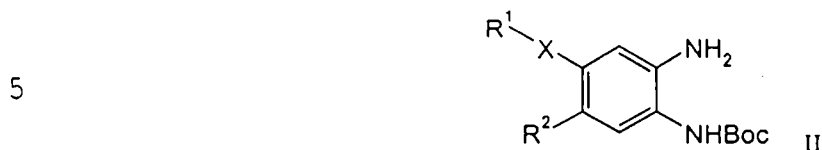
20 15. Un medicamento que contiene uno o más compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

16. Un medicamento de acuerdo a la reivindicación 15 para el tratamiento o prevención de trastornos neurológicos crónicos y/o agudos incluyendo psicosis, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos y déficits de memoria.

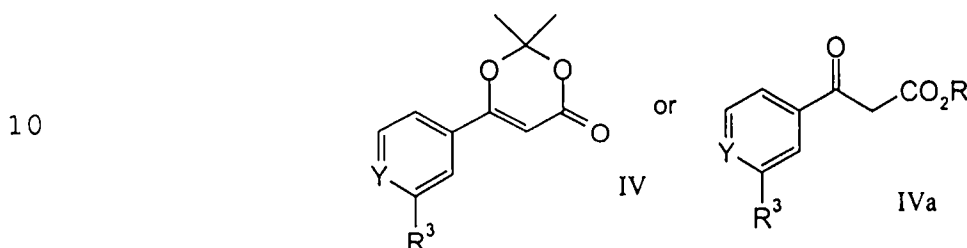
17. Un proceso para la preparación de compuestos de

fórmula I como se define en la reivindicación 1, cuyo proceso comprende

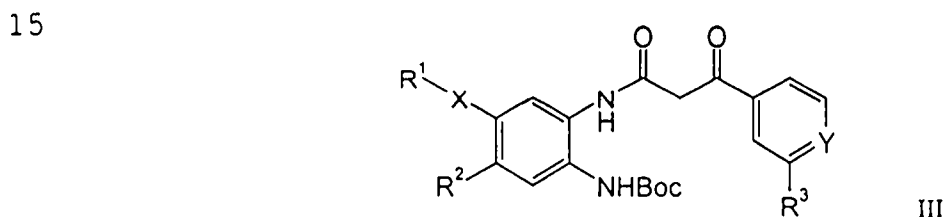
a) la reacción de un compuesto de fórmula II



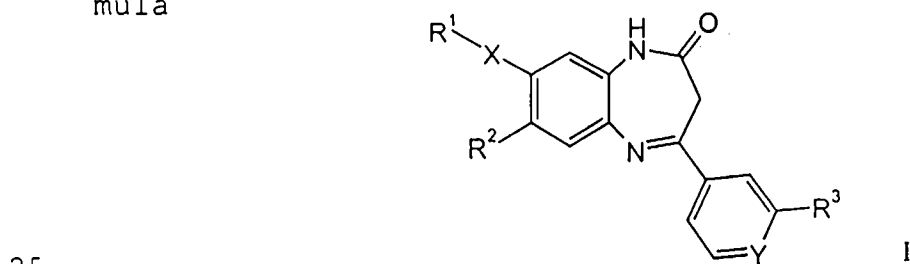
con un compuesto de fórmula IV o IVa



en donde R es alquilo, preferiblemente etilo o butilo, a un compuesto de fórmula III



que subsiguientemente experimenta desprotección del grupo amino y ciclación, para obtener un compuesto de fórmula



en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X e Y son como se ha descrito antes y, si se desea, la conversión de un compuesto obtenido en una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable.



18. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, preparado por cualquier proceso como se reivindica en la reivindicación 17 o por un método equivalente.

5 19. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades.

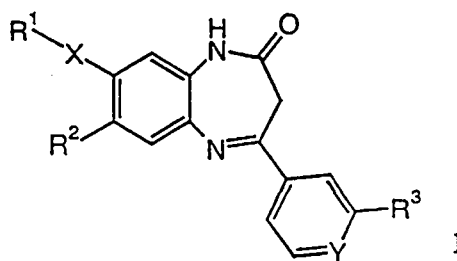
10 20. El uso de uno o más compuestos de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 14 y/o una o más de sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptable para la elaboración de medicamentos para el tratamiento o prevención de trastornos neurológicos crónicos y/o agudos incluyendo psicosis, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos y déficits de memoria.

15 21. La invención tal como se ha descrito hasta aquí.

\*\*\*

Claims

## 1. Compounds of general formula



wherein

5 X is a single bond or an ethynediyl group; wherein

in case X is a single bond,

R<sup>1</sup> is cyano,

halogen,

lower alkyl,

10 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cycloalkyl,

lower alkoxy,

fluoro-lower alkoxy,

fluoro-lower alkyl,

or is pyrrol-1-yl, which is unsubstituted or substituted by one to three

15 substituents selected from the group consisting of

fluoro, chloro, cyano, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-hydroxy, fluoro-lower alkyl, lower alkyl,

-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-lower alkoxy, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)O-R'', -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-NR'R'',

hydroxy-lower alkoxy, and -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CONR'R'',

or is phenyl, which is unsubstituted or substituted by one or two substituents

20 selected from the group consisting of halogen, lower alkyl, fluoro-lower alkyl,

lower alkoxy, fluoro-lower alkoxy and cyano;

in case X is an ethynediyl group,

R<sup>1</sup> is phenyl, which is unsubstituted or substituted by one to three substituents

selected from the group consisting of halogen, lower alkyl, fluoro-lower alkyl,

25 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cycloalkyl, lower alkoxy and fluoro-lower alkoxy;

R<sup>2</sup> is -NR'R'', fluoro-lower alkoxy or

3-oxo-piperazin-1-yl, pyrrolidin-1-yl or piperidin-1-yl,

which rings are optionally substituted by R'';

- R' is hydrogen,  
lower alkyl,  
C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cycloalkyl,  
fluoro-lower alkyl or  
5 2-lower alkoxy lower alkyl;
- R'' is hydrogen,  
lower alkyl,  
C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cycloalkyl,  
fluoro-lower alkyl,  
10 2-lower alkoxy lower alkyl,  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-di-lower alkylamino,  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-morpholinyl,  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-pyrrolidinyl,  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-piperidinyl or  
15 3-hydroxy-lower alkyl;
- Y is -CH= or =N-;
- R<sup>3</sup> is halogen,  
lower alkyl,  
fluoro-lower alkyl,  
20 lower alkoxy,  
cyano,  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)-OR'',  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)-NR'R'',  
or is an optionally substituted five-membered aromatic heterocycle, which may  
25 be substituted by halogen, fluoro-lower alkyl, fluoro-lower alkoxy, cyano,  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR'R'', -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)-OR'', -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)-NR'R'',  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>-NR'R'', -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(NH<sub>2</sub>)=NR'', hydroxy, lower alkoxy,  
lower alkylthio, or by lower alkyl, which is optionally substituted by fluoro,  
hydroxy, lower alkoxy, cyano or carbamoyloxy;
- 30 n is 0, 1, 2, 3 or 4;

and to their pharmaceutically acceptable addition salts.

2. Compounds according to claim 1, wherein X is a single bond.
3. Compounds according to claim 2, wherein R<sup>1</sup> is trifluoromethyl.
4. Compounds according to claim 3, wherein R<sup>3</sup> is cyano.

5. Compounds according to claim 4, which compounds are selected from the group consisting of

- 4-(4-oxo-8-pyrrolidin-1-yl-7-trifluoromethyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl)-pyridine-2-carbonitrile,
- 5 4-[8-(cyclopropylmethyl-methyl-amino)-4-oxo-7-trifluoromethyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]-pyridine-2-carbonitrile,
- 4-[8-(cyclopropylmethyl-amino)-4-oxo-7-trifluoromethyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]-pyridine-2-carbonitrile,
- 4-[4-oxo-8-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-7-trifluoromethyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]-pyridine-2-carbonitrile, and
- 10 4-[8-(isopropyl-methyl-amino)-4-oxo-7-trifluoromethyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]-pyridine-2-carbonitrile.

6. Compounds according to claim 3, wherein R<sup>3</sup> is an optionally substituted five-membered aromatic heterocycle, which may be substituted by halogen, fluoro-
- 15 lower alkyl, fluoro-lower alkoxy, cyano, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR'R'', -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)-OR'', -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)-NR'R'', -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>-NR'R'', -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(NH<sub>2</sub>)=NR'', hydroxy, lower alkoxy, lower alkylthio, or by lower alkyl, which is optionally substituted by fluoro, hydroxy, lower alkoxy, cyano or carbamoyloxy.

7. Compounds according to claim 6, which compounds are selected from the group consisting of
- 20

- 7-dimethylamino-4-[3-(3-methyl-isoxazol-5-yl)-phenyl]-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
- 7-dimethylamino-4-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
- 25 7-dimethylamino-4-(3-imidazol-1-yl-phenyl)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
- 4-[3-(3-methyl-isoxazol-5-yl)-phenyl]-7-(methyl-propyl-amino)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
- 7-(isobutyl-methyl-amino)-4-[3-(3-methyl-isoxazol-5-yl)-phenyl]-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
- 30 1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
- 7-(isopropyl-methyl-amino)-4-[3-(3-methyl-isoxazol-5-yl)-phenyl]-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,

- 7-(isobutyl-methyl-amino)-4-(3-{5-[(isopropyl-methyl-amino)-methyl]-[1,2,3]triazol-1-yl}-phenyl)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
- 7-(isopropyl-methyl-amino)-4-[3-(5-pyrrolidin-1-ylmethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-phenyl]-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
- 7-(methyl-propyl-amino)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-yl-phenyl)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
- 7-(isobutyl-methyl-amino)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-yl-phenyl)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
- 4-(3-imidazol-1-yl-phenyl)-7-isobutylamino-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
- 7-dimethylamino-4-[3-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-phenyl]-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
- 7-dimethylamino-4-[3-(4-hydroxymethyl-oxazol-2-yl)-phenyl]-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
- 4-[3-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-phenyl]-7-(methyl-propyl-amino)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one, and
- 4-[3-(5-hydroxymethyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-phenyl]-7-(methyl-propyl-amino)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one.
8. Compounds according to claim 2, wherein R<sup>1</sup> is chloro.
9. Compounds according to claim 8, which compounds are selected from the group consisting of
- 8-chloro-7-isobutylamino-4-[3-(3-methyl-isoxazol-5-yl)-phenyl]-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
- 8-chloro-7-(methyl-propyl-amino)-4-[3-(5-pyrrolidin-1-ylmethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-phenyl]-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
- 8-chloro-7-(isopropyl-methyl-amino)-4-[3-(5-pyrrolidin-1-ylmethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-phenyl]-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
- 8-chloro-7-(isobutyl-methyl-amino)-4-[3-(5-pyrrolidin-1-ylmethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-phenyl]-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
- 8-chloro-4-[3-(5-dimethylaminomethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-phenyl]-7-(isobutyl-methyl-amino)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,

- 4-[3-(5-azetidin-1-ylmethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-phenyl]-8-chloro-7-(isopropyl-methyl-amino)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
- 4-[3-(5-azetidin-1-ylmethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-phenyl]-8-chloro-7-(isobutyl-methyl-amino)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
- 5 8-chloro-7-(isobutyl-methyl-amino)-4-[3-(5-piperidin-1-ylmethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-phenyl]-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
- 8-chloro-7-(isopropyl-methyl-amino)-4-(3-{5-[(isopropyl-methyl-amino)-methyl]-[1,2,3]triazol-1-yl}-phenyl)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
- 8-chloro-4-(3-{5-[(isobutyl-methyl-amino)-methyl]-[1,2,3]triazol-1-yl}-phenyl)-7-
- 10 (isopropyl-methyl-amino)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
- 8-chloro-7-isopropylamino-4-[3-(3-methyl-isoxazol-5-yl)-phenyl]-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
- 8-chloro-7-(isobutyl-methyl-amino)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-yl-phenyl)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
- 15 8-chloro-4-(3-imidazol-1-yl-phenyl)-7-isobutylamino-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
- 8-chloro-7-(ethyl-methyl-amino)-4-[3-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-phenyl]-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
- 8-chloro-4-[3-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-phenyl]-7-(methyl-propyl-amino)-
- 20 1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
- 8-chloro-4-[3-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-phenyl]-7-(isopropyl-methyl-amino)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
- 8-chloro-4-[3-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-phenyl]-7-(isobutyl-methyl-amino)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
- 25 8-chloro-7-(ethyl-methyl-amino)-4-[3-(4-hydroxymethyl-oxazol-2-yl)-phenyl]-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
- 8-chloro-4-[3-(4-hydroxymethyl-oxazol-2-yl)-phenyl]-7-(methyl-propyl-amino)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one
- 8-chloro-4-[3-(4-hydroxymethyl-oxazol-2-yl)-phenyl]-7-(isopropyl-methyl-amino)-
- 30 1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one, and
- 8-chloro-4-[3-(4-hydroxymethyl-oxazol-2-yl)-phenyl]-7-(isobutyl-methyl-amino)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one.

10. Compounds according to claim 2, wherein R<sup>1</sup> is cyano.

11. Compounds according to claim 10, which compounds are selected from the group consisting of

- 8-diethylamino-2-[3-(3-methyl-isoxazol-5-yl)-phenyl]-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepine-7-carbonitrile, and  
 2-[3-(3-methyl-isoxazol-5-yl)-phenyl]-4-oxo-8-piperidin-1-yl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepine-7-carbonitrile.

12. Compounds according to claim 1, wherein R<sup>3</sup> is an optionally substituted five-membered aromatic heterocycle, which may be substituted by halogen, fluoro-lower alkyl, fluoro-lower alkoxy, cyano,  $-(CH_2)_n-NR'R''$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)-OR''$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$ ,  $-(CH_2)_n-SO_2-NR'R''$ ,  $-(CH_2)_n-C(NH_2)=NR''$ , hydroxy, lower alkoxy, lower alkylthio, or by lower alkyl, which is optionally substituted by fluoro, hydroxy, lower alkoxy, cyano or carbamoyloxy.

13. Compounds according to claim 12, wherein R<sup>3</sup> is an optionally substituted five-membered aromatic heterocycle selected from the group consisting of thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, 2H-pyrazolyl, [1,2,3]triazolyl, [1,2,4]triazolyl, [1,3,4]thiadiazolyl and [1,3,4]oxadiazolyl.

14. Compounds according to claim 13, which compounds are selected from the group consisting of

- 7-dimethylamino-8-phenylethynyl-4-(3-[1,2,3]triazol-1-yl-phenyl)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,  
 8-(2-fluoro-phenyl)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-yl-phenyl)-7-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,  
 7-(ethyl-methyl-amino)-8-methyl-4-[3-(3-methyl-isoxazol-5-yl)-phenyl]-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,  
 7-dimethylamino-8-methyl-4-[3-(3-methyl-isoxazol-5-yl)-phenyl]-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,  
 7-(isobutyl-methyl-amino)-8-methyl-4-[3-(3-methyl-isoxazol-5-yl)-phenyl]-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,  
 7-(isobutyl-methyl-amino)-8-methyl-4-[3-(5-pyrrolidin-1-ylmethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-phenyl]-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one, and

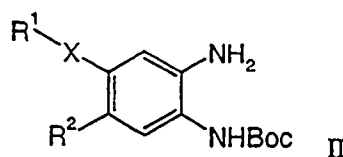
4-(3-{5-[(cyclopropylmethyl-amino)-methyl]-[1,2,3]triazol-1-yl}-phenyl)-7-(isobutyl-methyl-amino)-8-methyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one.

15. A medicament containing one or more compounds of any one of claims 1 to 14 and pharmaceutically acceptable excipients.

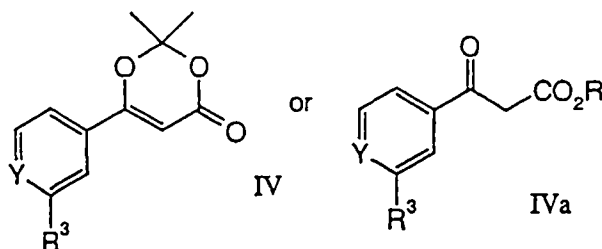
5 16. A medicament according to claim 15 for the treatment or prevention of acute and/or chronic neurological disorders including psychosis, schizophrenia, Alzheimer's disease, cognitive disorders and memory deficits.

17. A process for preparing compounds of formula I as defined in claim 1, which process comprises

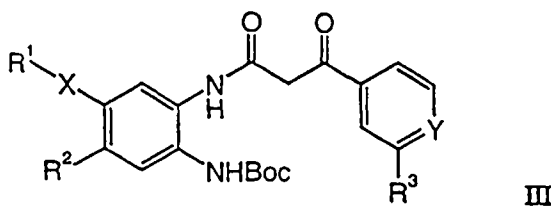
10 a) reacting a compound of formula II



with a compound of formula IV or IVa

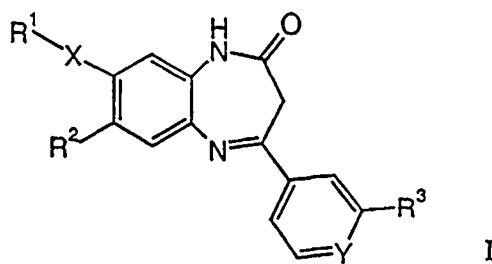


15 wherein R is alkyl, preferably ethyl or butyl, to a compound of formula III



which subsequently undergoes deprotection of the amino group and cyclization, to obtain a compound of formula





wherein  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , X and Y are as described above and, if desired, converting the compound obtained into a pharmaceutically acceptable acid addition salt.

5        18. A compound according to any one of claims 1 to 14, whenever prepared by a process as claimed in claim 17 or by an equivalent method.

19. A compound according to any one of claims 1 to 14 for use in the treatment or prevention of diseases.

20. The use of one or more compounds according to claims 1 to 14 and/or one  
10 or more of their pharmaceutically acceptable acid addition salts for the manufacture of medicaments for the treatment or prevention of acute and/or chronic neurological disorders including psychosis, schizophrenia, Alzheimer's disease, cognitive disorders and memory deficits.

21. The invention as hereinbefore described.

15

\*\*\*

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES  
PCT  
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                               |                                                |                                                   |                                                    |  |                                                                                                                                                          |                                                                         |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--|
| Registro de referencia del solicitante o agente<br>Caso 20871                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | PARA FUTURAS ACCIONES<br>Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416) |                                                |                                                   |                                                    |  |                                                                                                                                                          |                                                                         |  |
| Solicitud Internacional No.<br>PCT/EP02/03644                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Fecha de registro internacional<br>(día/mes/año) 02/04/2002                                                                   | Fecha de prioridad<br>(día/mes/año) 12/04/2001 |                                                   |                                                    |  |                                                                                                                                                          |                                                                         |  |
| Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC<br>C07D243/12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                               |                                                |                                                   |                                                    |  |                                                                                                                                                          |                                                                         |  |
| Solicitante<br>F. HOFFMANN-LA ROCHE AG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                               |                                                |                                                   |                                                    |  |                                                                                                                                                          |                                                                         |  |
| <div>1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36.</div> <div>2. Este REPORTE consta de un total de 4 páginas, incluyendo la carátula.<div><input type="checkbox"/> Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT).</div><div>Estos anexos constan de un total de páginas.</div></div> <div>3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:<div><div>I<input checked="" type="checkbox"/> Bases del Reporte</div><div>II<input type="checkbox"/> Prioridad</div><div>III<input type="checkbox"/> No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial</div><div>IV<input type="checkbox"/> Falta de unidad de invención</div><div>V<input checked="" type="checkbox"/> Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación</div><div>VI<input type="checkbox"/> Ciertos documentos citados</div><div>VII<input type="checkbox"/> Ciertos defectos en la solicitud internacional</div><div>VIII<input type="checkbox"/> Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</div></div></div> <tr><td>Fecha de presentación de la demanda<br/>17/10/2002</td><td colspan="2">Fecha de terminación de este reporte<br/>19.11.2002</td></tr> <tr><td>Nombre y dirección de correo de IPEA<br/>European Patent Office<br/>D-80298 Munich<br/>Tel. (+49-89) 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d<br/>Fax: (+49-89) 2399-4465</td><td colspan="2">Funcionario autorizado<br/><br/>Lauro, P<br/><br/>Tel. No. +49 89 2399 8288</td></tr> |                                                                                                                               |                                                | Fecha de presentación de la demanda<br>17/10/2002 | Fecha de terminación de este reporte<br>19.11.2002 |  | Nombre y dirección de correo de IPEA<br>European Patent Office<br>D-80298 Munich<br>Tel. (+49-89) 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d<br>Fax: (+49-89) 2399-4465 | Funcionario autorizado<br><br>Lauro, P<br><br>Tel. No. +49 89 2399 8288 |  |
| Fecha de presentación de la demanda<br>17/10/2002                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Fecha de terminación de este reporte<br>19.11.2002                                                                            |                                                |                                                   |                                                    |  |                                                                                                                                                          |                                                                         |  |
| Nombre y dirección de correo de IPEA<br>European Patent Office<br>D-80298 Munich<br>Tel. (+49-89) 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d<br>Fax: (+49-89) 2399-4465                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Funcionario autorizado<br><br>Lauro, P<br><br>Tel. No. +49 89 2399 8288                                                       |                                                |                                                   |                                                    |  |                                                                                                                                                          |                                                                         |  |

## REPORTE DE EXAMEN

## PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/EP02/03644

## I. Bases del Reporte

1. Respecto a los **elementos** de la solicitud internacional (*Carátulas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17)*):

## Descripción, Páginas:

191 como se presentaron originalmente

## Reivindicaciones, No.:

1-21 como se presentaron originalmente

2. Respecto al **idioma**, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma: , el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).  
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).  
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al **nucleótido y/o secuencia amino ácida** revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.  
☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.  
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.  
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.  
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.  
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas:  
☐ las reivindicaciones, Nos.:  
☐ los dibujos, páginas:

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

**REPORTE DE EXAMEN**  
**PRELIMINAR INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No. **PCT/EP02/03644**

*(Cualquier hoja de reemplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)*

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

**V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación**

1. Afirmación

|                               |     |                  |      |
|-------------------------------|-----|------------------|------|
| Novedad (N)                   | Sí: | Reivindicaciones | 1-21 |
|                               | No: | Reivindicaciones |      |
| Nivel inventivo (IS)          | Sí: | Reivindicaciones | 1-21 |
|                               | No: | Reivindicaciones |      |
| Aplicabilidad industrial (IA) | Sí: | Reivindicaciones | 1-21 |
|                               | No: | Reivindicaciones |      |

2. Citaciones y explicaciones  
ver hoja separada

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO 01 10846 A (PAJOUHESH HOSSIEN; CURRY KENNETH (CA); IGT PHARMA INC (CA)) 15 de Febrero de 2001 (2001-02-15)

2. **Novedad**

Los derivados 1,4-benzodiazepinona revelados en D1 difieren de los compuestos de la presente solicitud en la posición de fusión de la azepina con el anillo bencenico así también como en la presencia de un sustituyente que contiene un carboxi en la posición 3 del anillo de diazepina.

Por lo tanto la novedad puede ser reconocida.

3. **Nivel Inventivo**

El problema subyacente de la presente solicitud parece residir en la provisión de derivados de benzodiazepinona los cuales son útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el sistema metrabotico del receptor de glutamato.

Dado que los compuestos de la presente solicitud no pueden ser vistos como derivables de modificaciones estructurales obvias de los compuestos revelados en D1, los cuales poseen la misma actividad, el nivel inventivo es reconocido.

## PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

|                                                                                            |                                                                                                                               |                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br>Case 20871                                        | <b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416) |                                              |
| International application No.<br>PCT/EP02/03644                                            | International filing date (day/month/year)<br>02/04/2002                                                                      | Priority date (day/month/year)<br>12/04/2001 |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC<br>C07D243/12 |                                                                                                                               |                                              |
| Applicant<br>F. HOFFMANN-LA ROCHE AG                                                       |                                                                                                                               |                                              |

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.

- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

|                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Date of submission of the demand<br><br>17/10/2002                                                                                                                                                                                                                                      | Date of completion of this report<br><br>19.11.2002                      |
| Name and mailing address of the international preliminary examining authority:<br><br> European Patent Office<br>D-80298 Munich<br>Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d<br>Fax: +49 89 2399 - 4465 | Authorized officer<br><br>Lauro, P<br><br>Telephone No. +49 89 2399 8288 |



# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/EP02/03644

## I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

**Description, pages:**

191 as originally filed

**Claims, No.:**

1-21 as originally filed

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):

**INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP02/03644

*(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)*

6. Additional observations, if necessary:

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

|                               |      |        |      |
|-------------------------------|------|--------|------|
| Novelty (N)                   | Yes: | Claims | 1-21 |
|                               | No:  | Claims |      |
| Inventive step (IS)           | Yes: | Claims | 1-21 |
|                               | No:  | Claims |      |
| Industrial applicability (IA) | Yes: | Claims | 1-21 |
|                               | No:  | Claims |      |

2. Citations and explanations  
**see separate sheet**



**INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

---

International application No. PCT/EP02/03644

1. Reference is made to the following documents:

D1: WO 01 10846 A (PAJOUHESH HOSSIEN ;CURRY KENNETH (CA);  
IGT PHARMA INC (CA)) 15 February 2001 (2001-02-15)

**2. Novelty**

The 1,4-benzodiazepinone derivatives disclosed in D1 differ from the compounds of the present application in the position of fusion of the azepine with the benzo ring as well as in the presence of a carboxy-containing substituent at the 3-position of the diazepine ring.

Novelty can therefore be acknowledged.

**3. Inventive step**

The problem underlying the present application appears to reside in the provision of benzodiazepinone derivatives which are useful in the treatment of diseases related to the metabotropic glutamate receptor system.

Since the compounds of the present application cannot be seen as derivable from obvious structural modifications of the compounds disclosed in D1, which possess the same activity, inventive step is acknowledged.

## ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes *PCT*, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

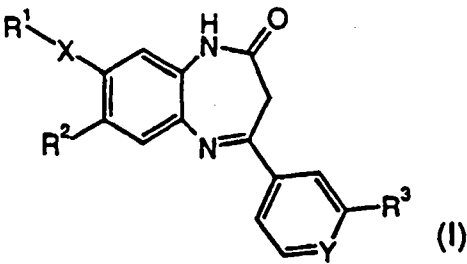
Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

DERIVADOS DE DIHIDRO-BENZO [b] [1,4] DIAZEPIN-2-ONA COMO  
ANTAGONISTAS II DE mGluR2

RESUMEN - OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

Esta invención se refiere a derivados de dihidro-benzo [b]  
[1,4]diazepin-2-ona de la fórmula general



10

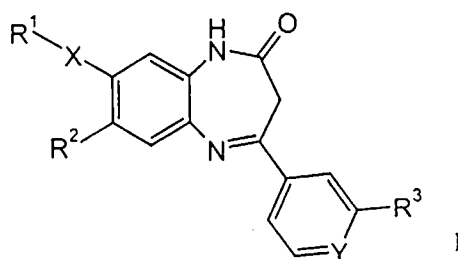
en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X y Y son como se ha definido en la  
descripción. La invención además se refiere a  
medicamentos que contienen estos compuestos, un proceso  
para su preparación y su uso para la preparación de  
medicamentos para el tratamiento o prevención de  
trastornos neurológicos agudos y/o crónicos.

15

Caso 20871

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general I

5



en donde

- X es un enlace simple o un grupo etinediilo; en donde  
 10 en el caso X es un enlace simple,  
 R<sup>1</sup> es ciano,  
 halógeno,  
 alquilo inferior,  
 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquilo,  
 15 alcoxilo inferior,  
 fluoro-alcoxilo inferior,  
 fluoro-alquilo inferior,  
 o es pirrol-1-ilo, que no está sustituido o está sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo consistente en  
 20 fluoro, cloro, ciano, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-hidroxilo, fluoro-alquilo inferior, alquilo inferior, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-alcoxilo inferior, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)O-R'', -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-NR'R'', hidroxialcoxilo inferior, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CONR'R'',  
 25 o es fenilo, que está no está sustituido o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, alquilo inferior, fluoro-alquilo inferior, alcoxilo inferior, fluoro-alcoxilo

inferior y ciano;

en el caso X es un grupo etinediilo,

R<sup>1</sup> es fenilo, que no está sustituido o está sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo  
5 consistente en halógeno, alquilo inferior, fluoro-  
alquilo inferior, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquilo, alcoxilo inferior  
y fluoro-alcoxilo inferior;

R<sup>2</sup> es -NR'R'', fluoro-alcoxilo inferior o 3-oxo-  
piperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o piperidin-1-ilo,

10 cuyos anillos están opcionalmente sustituidos por R'';

R' es hidrógeno,  
alquilo inferior,  
C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquilo,  
fluoro-alquilo inferior o  
15 2-alcoxilo inferior alquilo inferior;

R'' es hidrógeno,  
alquilo inferior,  
C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquilo,  
fluoro-alquilo inferior,  
20 2-alcoxilo inferior alquilo inferior,  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-di-alquilamino inferior,  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-morfolinilo,  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-pirrolidinilo,  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-piperidinilo o

25 3-hidroxi-alquilo inferior;

Y es -CH= o =N-;

R<sup>3</sup> es halógeno,  
alquilo inferior,

fluoro-alquilo inferior,

alcoxilo inferior,

ciano,

$-(CH_2)_n-C(O)-OR''$ ,

5  $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$ ,

o es un heterociclo aromático de cinco miembros opcionalmente sustituido, que puede

estar sustituido por halógeno, fluoro-alquilo inferior, fluoro-alcoxilo inferior, ciano,

10  $-(CH_2)_n-NR'R''$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)-OR''$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$ ,

$-(CH_2)_n-SO_2-NR'R''$ ,  $-(CH_2)_n-C(NH_2)=NR''$ , hidroxilo, alcoxilo inferior,

alquiltio inferior, o por alquilo inferior, que está opcionalmente sustituido por fluoro,

15 hidroxilo, alcoxilo inferior, ciano o carbamoiloxilo;

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

y a sus sales de adición farmacéuticamente aceptables.

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

20 En el sistema nervioso central (SNC) la transmisión de los estímulos se da por interacción de un neurotransmisor, que se envía fuera de la neurona, con un neuroreceptor.

25 El ácido L-glutámico, el neurotransmisor más frecuentemente encontrado en el SNC, juega un papel crítico en un gran número de procesos fisiológicos. Los receptores dependientes de estímulo de glutamato se dividen en dos grupos

principales. El primer grupo lo forman canales de iones controlados por ligando. Los receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR) forman el segundo grupo y, además, abarca a la familia de los receptores acoplados a proteína-G.

5        En la actualidad, se conocen ocho miembros diferentes de estos mGluR y de éstos se conocen algunos subtipos más. En las bases de los parámetros estructurales, las diferentes influencias en la síntesis de metabolitos secundarios y la diferente afinidad a compuestos químicos de bajo peso  
10 molecular, estos ocho receptores pueden dividirse en tres sub-grupos: mGluR1 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 metabotrópicos del glutamato pertenecientes al grupo II pueden usarse para el  
15 tratamiento o prevención de trastornos neurológicos crónicos y/o agudos tales como psicosis, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos y déficits de memoria.

20        Otras indicaciones tratables en esta conexión son funciones cerebrales restringidas causadas por operaciones de bypass o trasplantes, bajo riego sanguíneo al cerebro, lesiones en la espina dorsal, lesiones en la cabeza, hipoxia causada por el embarazo, paro cardíaco e hipoglicemia.  
25        Otras indicaciones tratables son dolor agudo y crónico, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), demencia causada por SIDA, lesiones oculares, retinopatía, parkinsonismo idiopático o parkinsonismo causado por medi-

camentos tanto como condiciones que conllevan a deficiencias de funciones del glutamato, tales como pej. espasmos musculares, convulsiones, migraña, incontinencia urinaria, adicción a la nicotina, adicción a los opiáceos, ansiedad, 5 vómitos, disquinesia y depresiones.

Objetos de la presente invención son compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables per se y como sustancias farmacéuticamente activas, su elaboración, medicamentos basados en un compuesto de acuerdo con la invención y su producción, tanto como el uso de los compuestos de acuerdo con la invención en el control o prevención de enfermedades del tipo anterior, y, respectivamente, para la producción de los correspondientes medicamentos. 10

Los compuestos de fórmula I pueden también usarse en forma de sus profármacos. Ejemplos son ésteres, N-óxidos, ésteres fosfato, ésteres glicoamida, glicéridos conjugados y similares. Los profármacos deben añadirse al valor de las ventajas de los presentes compuestos en absorción, farmacocinéticas en distribución y transporte hacia el cerebro. 15

Todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención también están comprendidos en ella. 20

Son preferibles los compuestos de fórmula I, en donde X es un enlace simple. Ejemplarmente preferibles son los compuestos, en donde  $R^1$  es trifluorometilo, y especialmente aquellos en donde  $R^3$  es ciano, por ejemplo los siguientes compuestos: 25

4-(4-oxo-8-pirrolidin-1-il-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-piridina-2-carbonitrilo,



4-[8-(ciclopropilmetil-metil-amino)-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-piridina-2-carbonitrilo,

4-[8-(ciclopropilmetil-amino)-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-piridina-2-carbonitrilo,

4-[4-oxo-8-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-piridina-2-carbonitrilo, y

10 4-[8-(isopropil-metil-amino)-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-piridina-2-carbonitrilo.

Más preferibles son los compuestos, en donde X es un enlace simple,  $R^1$  es trifluorometilo y  $R^3$  es un heterociclo aromático de cinco miembros opcionalmente sustituido, que puede estar sustituido por halógeno, fluoro-alquilo inferior, fluoro-alcoxilo inferior, ciano,  $-(CH_2)_n-NR'R''$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)-OR''$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$ ,  $-(CH_2)_n-SO_2-NR'R''$ ,  $-(CH_2)_n-C(NH_2)=NR''$ , hidroxilo, alcoxilo inferior, alquiltio inferior, o por alquilo inferior, que está opcionalmente sustituido por fluoro, hidroxilo, alcoxilo inferior, ciano o carbamoiloxilo. Ejemplos de tales compuestos son los siguientes:

7-dimetilamino-4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,  
25 7-dimetilamino-4-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,  
7-dimetilamino-4-(3-imidazol-1-il-fenil)-8-trifluorometil-

-8-

- 1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,  
 4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-7-(metil-propil-amino)-  
 8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,  
 7-(isobutil-metil-amino)-4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-  
 5 fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-  
 2-ona,  
 7-(isopropil-metil-amino)-4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-  
 fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-  
 2-ona,  
 10 7-(isobutil-metil-amino)-4-(3-{5-[(isopropil-metil-amino)-  
 metil]-[1,2,3]triazol-1-il}-fenil)-8-trifluorometil-1,3-  
 dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,  
 7-(isopropil-metil-amino)-4-[3-(5-pirrolidin-1-ilmetil-  
 [1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-  
 15 benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,  
 7-(metil-propil-amino)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-8-  
 trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,  
 7-(isobutil-metil-amino)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-8-  
 trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,  
 20 4-(3-imidazol-1-il-fenil)-7-isobutilamino-8-trifluorometil-  
 1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,  
 7-dimetilamino-4-[3-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-fenil]-8-  
 trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,  
 7-dimetilamino-4-[3-(4-hidroximetil-oxazol-2-il)-fenil]-8-  
 25 trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,  
 4-[3-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-fenil]-7-(metil-propil-  
 amino)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-  
 2-ona, y

4-[3-(5-hidroximetil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-7-(metil-propil-amino)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona.

También preferibles son los compuestos, en donde X es un  
5 enlace simple, y R<sup>1</sup> es cloro, por ejemplo los siguientes compuestos:

8-cloro-7-isobutilamino-4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

8-cloro-7-(metil-propil-amino)-4-[3-(5-pirrolidin-1-ilmetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-1,3-dihidro-  
10 benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

8-cloro-7-(isopropil-metil-amino)-4-[3-(5-pirrolidin-1-ilmetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

8-cloro-7-(isobutil-metil-amino)-4-[3-(5-pirrolidin-1-ilmetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

8-cloro-4-[3-(5-dimetilaminometil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-7-(isobutil-metil-amino)-1,3-dihidro-  
20 benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

4-[3-(5-azetidin-1-ilmetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-8-cloro-7-(isopropil-metil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

4-[3-(5-azetidin-1-ilmetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-8-cloro-7-(isobutil-metil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

8-cloro-7-(isobutil-metil-amino)-4-[3-(5-piperidin-1-ilmetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b]

[1,4]diazepin-2-ona,

8-cloro-7-(isopropil-metil-amino)-4-(3-{5-[(isopropil-metil-amino)-metil]-[1,2,3]triazol-1-il}-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

5 8-cloro-4-(3-{5-[(isobutil-metil-amino)-metil]-[1,2,3] triazol-1-il}-fenil)-7-(isopropil-metil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

8-cloro-7-isopropilamino-4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

10 8-cloro-7-(isobutil-metil-amino)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

8-cloro-4-(3-imidazol-1-il-fenil)-7-isobutilamino-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

15 8-cloro-7-(etil-metil-amino)-4-[3-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

8-cloro-4-[3-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-fenil]-7-(metil-propil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

8-cloro-4-[3-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-fenil]-7-(isopropil-metil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-

20 2-ona,

8-cloro-4-[3-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-fenil]-7-(isobutil-metil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

25 8-cloro-7-(etil-metil-amino)-4-[3-(4-hidroximetil-oxazol-2-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

8-cloro-4-[3-(4-hidroximetil-oxazol-2-il)-fenil]-7-(metil-propil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

8-cloro-4-[3-(4-hidroximetil-oxazol-2-il)-fenil]-7-

(isopropil-metil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona, y

8-cloro-4-[3-(4-hidroximetil-oxazol-2-il)-fenil]-7-

(isobutil-metil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona.

Más preferibles son los compuestos, en donde X es un enlace simple y R<sup>1</sup> es ciano. Ejemplos de tales compuestos son los siguientes:

8-dietilamino-2-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-4-oxo-

10 4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepina-7-carbonitrilo, y

2-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-4-oxo-8-piperidin-1-il-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepina-7-carbonitrilo.

Preferible son además aquellos compuestos de fórmula I, en donde R<sup>3</sup> es un heterociclo aromático de cinco miembros  
15 opcionalmente sustituido, que puede estar sustituido por halógeno, fluoro-alquilo inferior, fluoro-alcoxilo inferior, ciano,  $-(CH_2)_n-NR'R''$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)-OR''$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$ ,  $-(CH_2)_n-SO_2-NR'R''$ ,  $-(CH_2)_n-C(NH_2)=NR''$ , hidroxilo, alcoxilo inferior, alquiltio inferior, o por alquilo inferior,  
20 que está opcionalmente sustituido por fluoro, hidroxilo, alcoxilo inferior, ciano o carbamoiloxilo.

Especialmente preferible son aquellos compuestos de fórmula I, en donde R<sup>3</sup> es un heterociclo aromático de cinco miembros  
opcionalmente sustituido seleccionado del grupo consistente  
25 en tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, 2H-pirazolilo, [1,2,3]triazolilo, [1,2,4]triazolilo, [1,3,4]tiadiazolilo y [1,3,4]oxadiazolilo. Ejemplos de tales compuestos son los siguientes:

7-dimetilamino-8-feniletinil-4-(3-[1,2,3]triazol-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)-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-

5 2-ona,

7-(etil-metil-amino)-8-metil-4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

7-dimetilamino-8-metil-4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

10 7-(isobutil-metil-amino)-8-metil-4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

7-(isobutil-metil-amino)-8-metil-4-[3-(5-pirrolidin-1-ilmetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona, y

15 4-(3-{5-[(ciclopropilmetil-amino)-metil]-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil)-7-(isobutil-metil-amino)-8-metil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona.

Son además preferibles los compuestos, en donde  $R^2$  es -  
N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o pirrolidina. También son preferibles los compues-  
20 tos, en donde  $R^2$  es isopropil-amino, isopropil-metil-amino,  
isobutil-amino o isobutil-metil-amino.

Compuestos preferibles de fórmula I en el alcance de la  
presente invención son además aquellos, en donde  $R^3$  es ciano  
o un heterociclo aromático de cinco miembros opcionalmente  
25 sustituido, que puede estar sustituido por -CH<sub>2</sub>OH o -  
CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

El término "alquilo inferior" usado en la presente  
descripción denota residuos de hidrocarbano saturado de

cadena simple o ramificada con 1-7 átomos de carbono, preferiblemente con 1-4 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo y similares.

El término "alcoxilo inferior" denota un residuo alquilo inferior en el sentido de la definición anterior unido vía un átomo de oxígeno. Ejemplos de residuos "alcoxilo inferior" incluye metoxilo, etoxilo, isopropoxilo y similares.

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

El término "fluoro-alquilo inferior" indica un residuo alquilo inferior, en donde uno o más átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por fluoro.

El término "fluoro-alcoxilo inferior" denota un residuo alcoxilo inferior en el sentido de la definición anterior, en donde uno o más átomos de hidrógeno pueden reemplazarse por fluoro.

El término "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquilo" indica un grupo cicloalquilo conteniendo 3 a 6 átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

El término "alquiltio inferior" denota un residuo alquilo inferior en el sentido de la definición anterior unido por un átomo de azufre, por ejemplo metilsulfanilo.

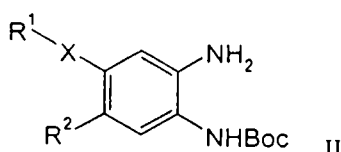
La expresión "heterociclo aromático de cinco miembros" abarca furano, tiofeno, tiazol, pirrol, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, triazol, oxadiazol, tiadiazol y tetrazol. Heterociclos preferible son 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, isoxazol, 1,3-oxazol, 1,3-tiazol, 1,3,4-oxadiazol o imidazol.

"Opcionalmente sustituido" indica que un grupo puede estar I no sustituido con uno o más, preferiblemente uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo especificado.

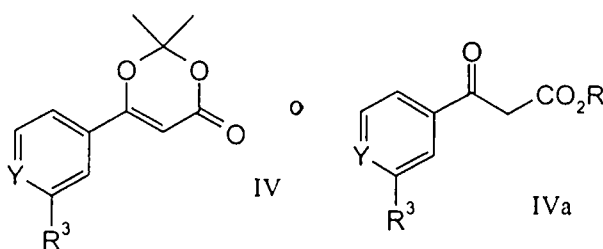
5 El término " sal de adición farmacéuticamente aceptable " se refiere a cualquier sal derivada de una base o ácido orgánico o inorgánico.

10 Los compuestos de fórmula general I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden elaborarse de acuerdo a los métodos, cuyo proceso comprende

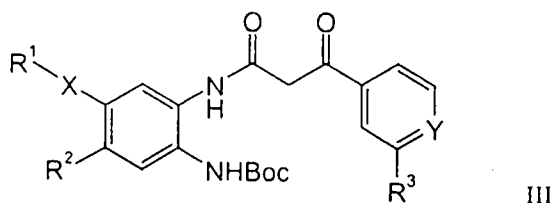
a) la reacción de un compuesto de fórmula II



15 con un compuesto de fórmula IV o IVa



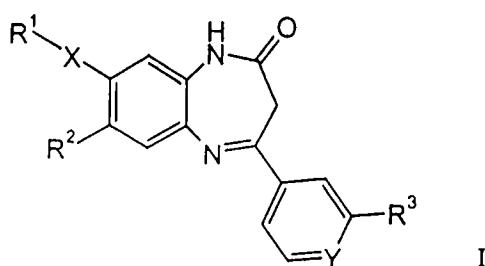
20 en donde R es alquilo, preferiblemente etilo o butilo, a un compuesto de fórmula III



25 que subsiguientemente experimenta desprotección del grupo amino y ciclación, para obtener un compuesto de fór-



mula

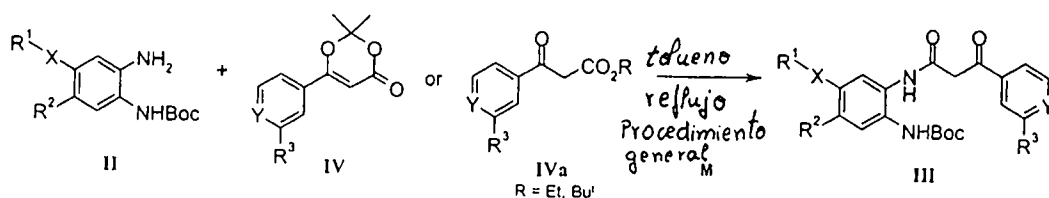


5

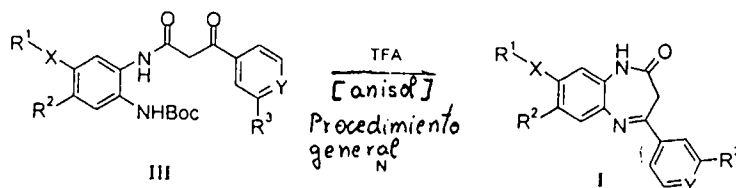
en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , X e Y son como se ha descrito antes y, si se desea, la conversión de un compuesto obtenido en una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable.

## Esquema A

10



15



De acuerdo con el esquema A, los compuestos de fórmula general I, en que X, Y,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se han descrito anteriormente, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula general II vía una secuencia de acilación-desprotección-ciclación:

20

Por ejemplo la reacción de compuestos de fórmula general II con una dioxinona IV, en que Y y  $R^3$  son como se han descrito anteriormente, en un solvente inerte como tolueno o xileno a elevadas temperaturas, preferiblemente entre 80 °C y 160 °C proporciona los compuestos de fórmula general III.

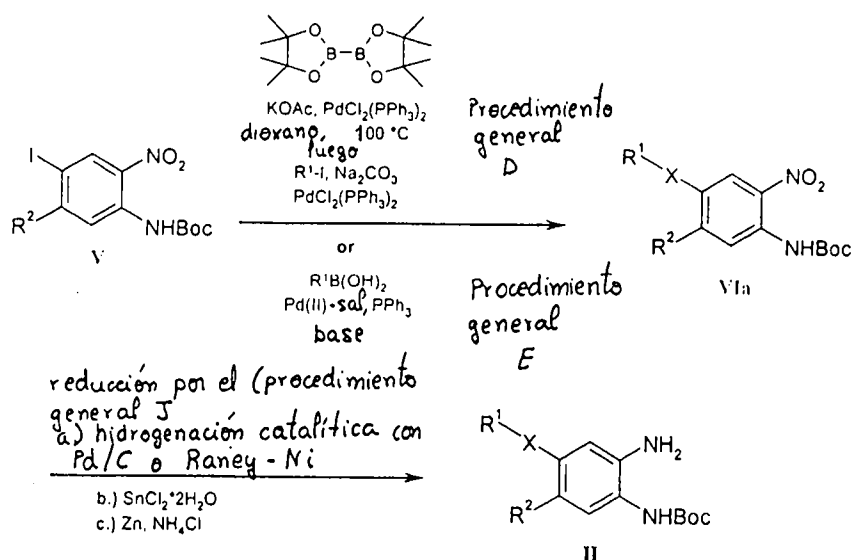
25

Alternativamente, los compuestos de fórmula general III pueden prepararse también mediante, por ejemplo, reacción

de un compuesto de fórmula general II con un  $\beta$ -cetoéster (fórmula general IVa), en que Y y  $R^3$  son como se han descrito anteriormente usando las mismas condiciones como se describe para la reacción con las dioxinonas.

- 5 Después, la liberación del grupo protector BOC en compuestos de fórmula general III y ciclación concomitante de los compuestos desprotegidos proporciona los compuestos deseados de fórmula general I. Cualquier otro grupo amino protector adecuado, tal como pejj., Fmoc o benziloxicarbonilo (Z), puede usarse alternativamente en lugar del grupo BOC.
- 10 El pase de desprotección-ciclación puede llevarse a cabo por tratamiento de los compuestos de fórmula general III con por ejemplo un ácido de Bronsted tal como ácido trifluoroacético en un solvente inerte tal como diclorometano (DCM). La reacción se lleva a cabo preferiblemente a temperaturas entre 0 °C y 50 °C. Será ventajoso usar también anisol o 1,3-dimetoxibenceno como un carbocatión excavadora en la mezcla de reacción.

### Esquema B



De acuerdo con el esquema B, los compuestos de fórmula general II en que  $R^1$  es fenilo opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente para compuestos donde X es un enlace simple y  $R^2$  es como se ha descrito antes, pueden prepararse por diferentes rutas dependiendo de la naturaleza de  $R^1$  a partir de compuestos de yodo de fórmula general V, en que  $R^2$  es como se ha descrito antes. Como se muestra en el esquema B, el paso clave es una reacción de acoplamiento de tipo Suzuki para produce compuestos de la fórmula general VIa.

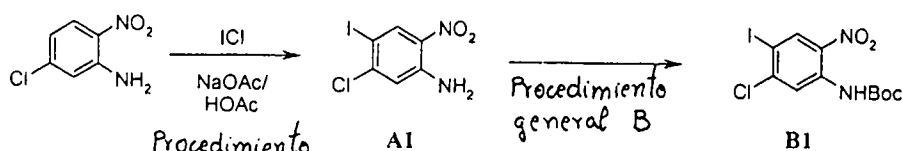
Los compuestos de fórmula general II, en que  $R^1$ ,  $R^2$  y X son como se han descrito anteriormente pueden prepararse de acuerdo con el esquema B, por reducción del grupo nitro en compuestos de fórmula general VIa al grupo amino. La reducción puede por ejemplo llevarse a cabo usando hidrógeno gas en presencia de un catalizador adecuado como por ejemplo Raney-Níquel o Paladio sobre carbono. Otro posible método de reducción es usando cloruro de estaño (II) ( $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) en etanol a temperaturas entre 70 °C y 80 °C (como se describe en *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 839), o alternatively en solventes polares apróticos, como DMF, DMA o NMP y similares, opcionalmente en la presencia de bases, como por ejemplo piridina o trietilamina y similares, a temperaturas entre 0 °C y 80 °C. Otro método adecuado es usando polvo de zinc en presencia de cloruro de amonio en solventes próticos como por ejemplo agua o etanol a temperaturas entre 20 °C y 80 °C. Las condiciones exactas para los respectivos compuestos de fórmula general II pueden encontrarse en la

parte experimental.

Los compuestos de fórmula general V, en que  $R^2$  es como se ha descrito antes, pueden prepararse por diferentes rutas dependiendo del residuo individual  $R^2$ :

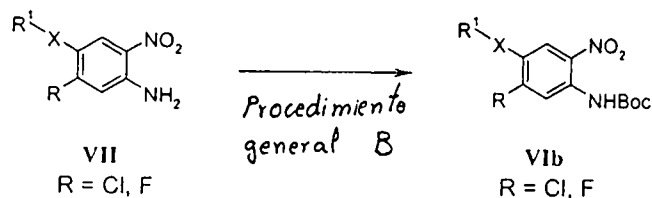
5

### Esquema C



GP B, método a: *dióxido de yodo*, EtOAc, 77 °C; luego *t-BuOH*  
 GP B, método b:  $\text{Boc}_2\text{O}$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , 2-butanona 52 °C  
 GP B, método c: i)  $\text{Boc}_2\text{O}$ , DMAP, THF; ii) TFA, DCM, 0 °C

10



Como se muestra en el esquema C, el compuesto B1 puede prepararse del 5-cloro-2-nitroanilina comercialmente disponible por yodación para dar el intermediario sintético A1, que en cambio puede protegerse para proporcionar el compuesto B1.

El paso de yodación puede llevarse a cabo mediante por ejemplo usando monoclóruo de yodo en ácido acético en presencia de acetato sódico. La reacción puede por ejemplo llevarse a cabo a temperaturas entre 20 °C y 80 °C.

La protección de la función amino puede aplicarse a un número de materiales de partida comercialmente disponibles o compuestos sintetizados por cualquiera entendido en la materia para producir las correspondientes 2-nitroanilinas con la fórmula general VII, en que X es un enlace simple y  $R^1$  es como se ha descrito antes. Esta transformación encabe-

za a los intermediarios clave de la fórmula general VIb, y las condiciones exactas para los respectivos compuestos usados en esta invención pueden encontrarse en el apartado experimental.

5 Una posibilidad para la protección de la función amino es por ejemplo la reacción de compuestos de fórmula general VII con di-terc-butil-carbonato en presencia de una base tal como carbonato de cesio. La reacción puede llevarse a cabo en solventes polares tales como acetona o butanona y  
10 similares a temperaturas entre 20 °C y 60 °C.

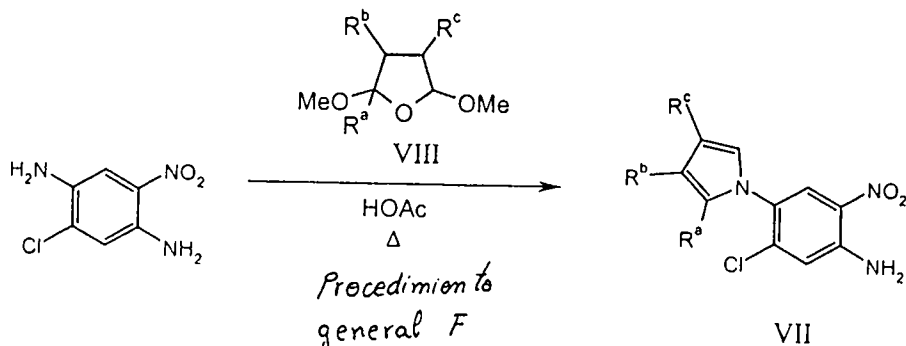
Alternativamente, la protección del grupo amino puede alcanzarse preparando el intermediario isocianato por tratamiento de compuestos de la fórmula general VII con difosgeno, preferiblemente en solventes apróticos tales como etil  
15 acetato o 1,4-dioxano a temperaturas de 0 °C a 100 °C, y el tratamiento subsiguiente del isocianato con terc-butanol en solventes tales como diclorometano o 1,2-dicloroetano y similares a temperaturas entre 20 °C y 85 °C para proporcionar los compuestos deseados de fórmula general VIb.

20 Otro método adecuado para alcanzar este paso de protección es la formación del intermediario de un compuesto di-BOC por tratamiento de compuestos de la fórmula general VII con di-terc-butil-carbonato en presencia de DMAP en un solvente aprótico tal como tetrahidrofurano y similares, seguido por  
25 la eliminación selectiva de un grupo BOC simple por tratamiento con un ácido de Bronsted, como peej., TFA, en solventes apróticos tal como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano a temperaturas entre 0 °C y 20 °C para propor-

cionar los compuestos deseados de la fórmula general VIb.

De acuerdo con el esquema D, los compuestos de fórmula general VII en que  $R^1$  es pirrol-1-ilo opcionalmente sustituido como se ha descrito antes, X es un enlace simple y R es cloro, pueden prepararse a partir de 5-cloro-2-nitro-1,4-fenilendiamina conocida [CAS-No. 26196-45-2] por condensación selectiva del grupo 4-amino con un 2,5-dimetoxitetrahidrofurano sustituido adecuado con la fórmula general VIII, como se describe en *J. Heterocicl. Chem.* 1988, 25, 1003.

#### Esquema D



La reacción se lleva a cabo preferiblemente en medio ácido, como por ejemplo ácido acético o ácido propiónico y similares, a temperaturas entre 40 °C a 100 °C. Las condiciones exactas para los compuestos respectivos puede encontrarse en el apartado experimental.

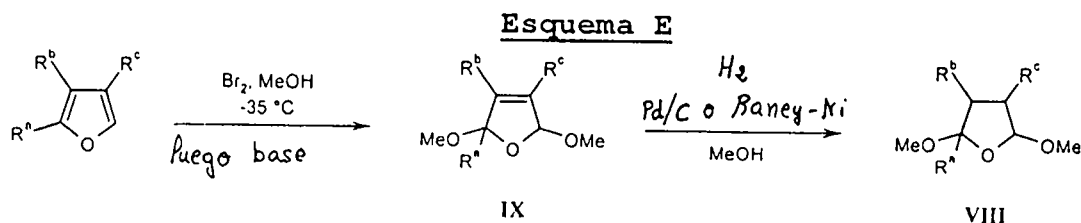
El correspondiente 2,5-dimetoxitetrahidrofurano sustituido con la fórmula general VIII, en que  $R^a$ ,  $R^b$  y  $R^c$  son como se han descrito anteriormente en la reivindicación general para los compuestos pirrol-1-ilo, son tanto comercialmente disponibles, o sintetizados a partir del furano sustituido adecuado, como se muestra en el esquema E. Los sustituyen-

tes correspondientes pueden opcionalmente ser protegidos con grupos protectores adecuados, conocidos por alguien entendido en el campo, o alternativamente puede introducirse tras la síntesis de los anillos pirrol. La secuencia en

5 dos pasos consiste en reaccionar el furano con bromo en MeOH a baja temperatura, como por ejemplo  $-35^{\circ}\text{C}$ , seguido por tratamiento con base, como por ejemplo trietilamina y similares o carbonato potásico o hidrógeno carbonato sódico y similares. El 2,5-dimetoxidihidrofurano resultante con la

10 fórmula general VIII, en que  $\text{R}^a$ ,  $\text{R}^b$  y  $\text{R}^c$  son como se han descrito anteriormente, pueden reducirse por hidrogenación catalítica, preferiblemente en MeOH con catalizadores como por ejemplo Paladio sobre carbono o Raney-Níquel y similares, para producir el deseado 2,5-dimetoxitetrahidrofurano con la fórmula general VIII. Un ejemplo para esta secuencia

15 puede encontrarse en *Tetrahedron* **1971**, 27, 1973-1996.

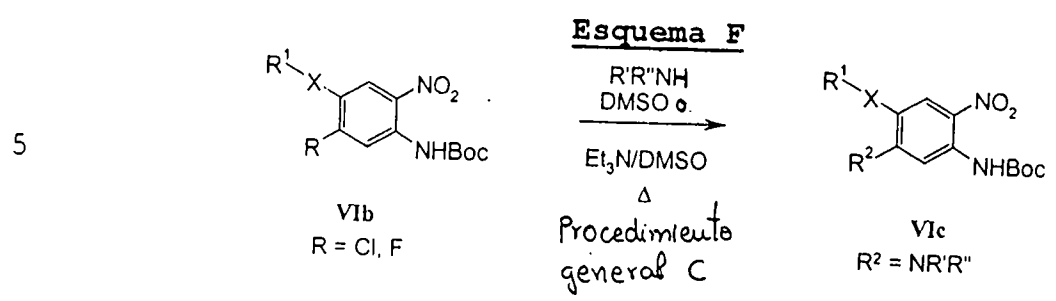


Las condiciones exactas para los compuestos respectivos puede encontrarse en el apartado experimental.

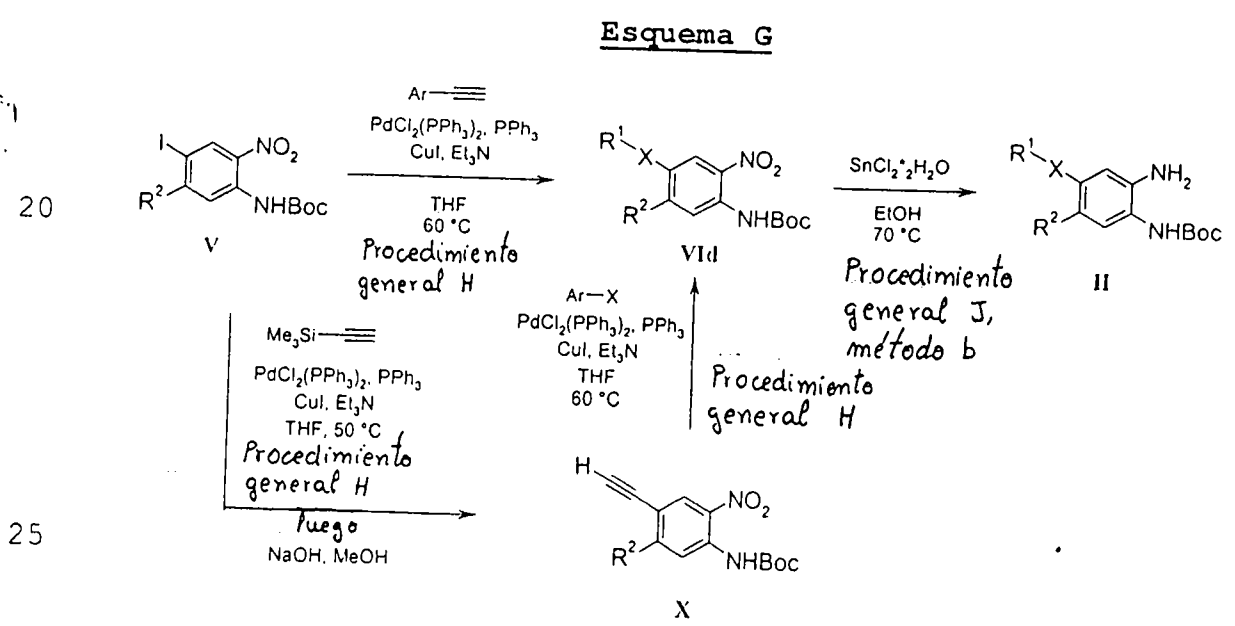
Como se muestra en el esquema F, los compuestos de fórmula general VIc, en que  $\text{R}^2$  está unido mediante un átomo de ni-

25 trógeno y es como se ha descrito antes, pueden prepararse a partir de los compuestos intermediarios con la fórmula general VIb - cuya síntesis individual puede encontrarse en la parte experimental- por una reacción de sustitución nu-

cleofílica con las aminas respectivas en presencia de una base adecuada.



La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un solvente aprótico polar, tal como dimetil formamida, N-metil-pirrolidona o dimetil sulfóxido y similares. La base puede seleccionarse a partir de las aminas obstaculizadas estéri-  
camente tal como trietilamina o base de Hünig, alcóxidos tales como metóxido sódico y terc-butóxido, o hidruros tal como hidruro sódico. La reacción puede realizarse a tempe-  
raturas entre 20 °C y 110 °C, dependiendo de los compuestos individuales a sintetizar.



De acuerdo con el esquema G, los compuestos de fórmula general II en que R<sup>1</sup> es como se ha descrito antes para com-

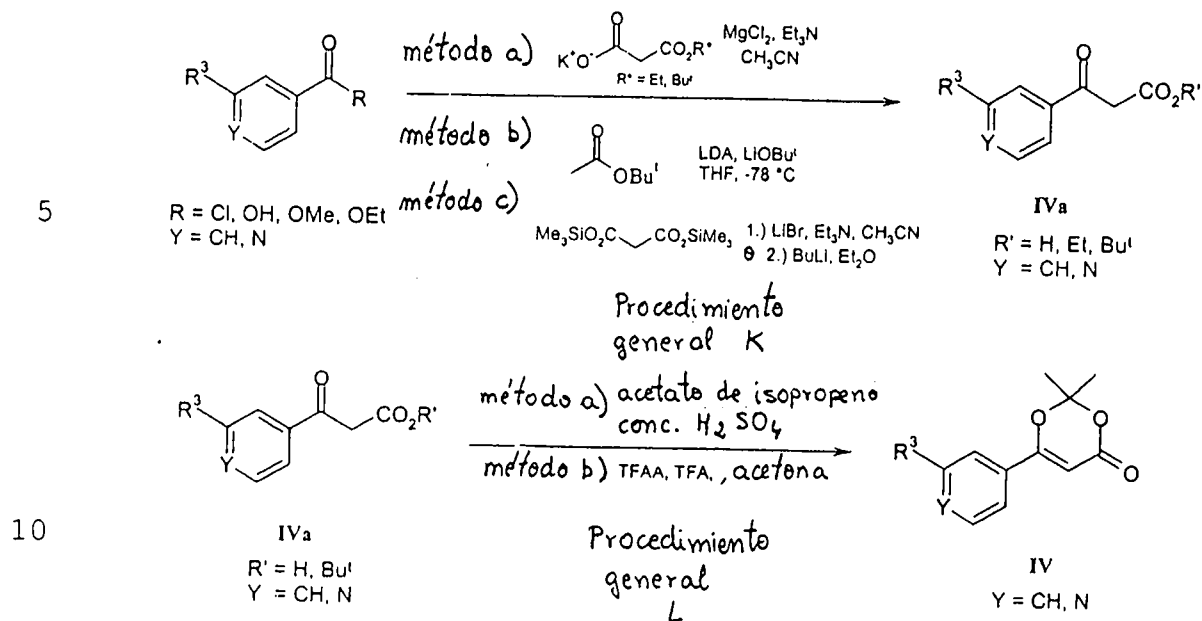


puestos donde X es un grupo etinediilo pueden prepararse por diferentes rutas a partir de los compuestos yodo V, dependiendo de la naturaleza de  $R^1$  y  $R^2$ . Como se muestra en el esquema G, la transformación puede por ejemplo llevarse a cabo

a) mediante unión directa del sustituyente  $R^1$ -alquinediilo a un compuesto de fórmula general V vía un tipo de acoplamiento de Sonogashira para producir compuestos de la fórmula general VIId seguida por la reducción del grupo nitro o

b) por acoplamiento de tipo Sonogashira en dos pasos c, en que primero es acoplado trimetilsilil-acetileno a un compuesto de fórmula general V para proporcionar, tras la desililación con hidróxido sódico en metanol, el intermediario X que entonces puede ser transformado a través de un segundo acoplamiento de tipo Sonogashira con el reactante apropiado  $R^1$ -I,  $R^1$ -Br o  $R^1$ -OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> en compuestos de la fórmula general VIId y la reducción del grupo nitro conduce a los compuestos deseados de fórmula general II.

Las condiciones exactas para los compuestos respectivos puede encontrarse en el apartado experimental.

**Esquema H**

De acuerdo con el Esquema H, las dioxinonas y los bloques de construcción de  $\beta$ -ceto ésteres con la fórmula general IV y IVa pueden prepararse por métodos conocidos por alguien

15 conocedor del campo a partir de los correspondientes derivados de ácido carboxílico  $\text{R}^3\text{-COR}$ , es decir, ácidos libres, metil o etil ésteres y cloruros ácidos. Las condiciones exactas para los compuestos respectivos puede encontrarse en el apartado experimental.

20 Las sales farmacéuticamente aceptables pueden elaborarse fácilmente de acuerdo con los métodos conocidos per se y tomando en consideración la naturaleza del compuesto a convertir en una sal. Los ácidos orgánicos o inorgánicos tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico,

25 ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico o ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metano-sulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares son adecua-

dos para la formación de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos básicos de fórmula I.

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables son antagonistas metabotrópicos del receptor de glutamato y puede usarse para el tratamiento o prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, tales como psicosis, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos y déficits de memoria. Otras indicaciones tratables en esta conexión son funciones cerebrales restringidas causadas por operaciones de bypass o trasplantes, bajo riego sanguíneo al cerebro, lesiones en la espina dorsal, lesiones en la cabeza, hipoxia causada por el embarazo, paro cardíaco e hipoglicemia. Otras indicaciones tratables son dolor agudo y crónico, corea de Huntington, ELA, demencia causada por SIDA, lesiones oculares, retinopatía, parkinsonismo idiopático o parkinsonismo causado por medicamentos tanto como condiciones que conllevan a deficiencias de funciones del glutamato, tales como pej. espasmos musculares, convulsiones, migraña, incontinencia urinaria, adicción a la nicotina, psicosis, adicción a los opiáceos, ansiedad, vómitos, disquinesia y depresiones.

Los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden usarse como medicamentos, pej. en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse oralmente, pej. en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. no obstante, la administración puede tam-

- bién efectuarse rectalmente, pej. en forma de supositorios, o parenteralmente, pej. en forma de soluciones inyectables. Los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden procesarse con vehículos
- 5 orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente inertes, para la producción de preparaciones farmacéuticas. Lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácido esteárico o sus sales y similares pueden usarse, por ejemplo, como ta-
- 10 les vehículos para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura. Vehículos adecuados para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles líquidos y semi-sólidos y similares; dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa, como en el caso de las cápsulas de gelatina blanda,
- 15 no son necesarios vehículos. Vehículos adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa y similares. Adyuvantes, tales como alcoholes, polioles, glicerol, acei-
- 20 tes vegetales y similares, pueden usarse para soluciones acuosas inyectables de sales solubles en agua de compuestos de fórmula I, pero como regla no es necesaria. Vehículos adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles líquidos o semi- líquidos y similares.
- 25 Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsificantes, edulcorantes, colorantes, potenciadores del sabor, sales para variar la presión osmóti-

ca, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. También pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Como se ha mencionado antes, los medicamentos que contienen  
5 un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente terapéuticamente inerte son también objeto de la presente invención, como es un proceso para la producción de tales medicamentos que comprenden traer uno o más compuestos de fórmula I o sal farmacéutica-  
10 mente aceptable del mismo y, si se desea, una o más sustancias terapéuticamente valiosas en forma de una dosis galénica junto con uno o más vehículos terapéuticamente inertes.

La dosis puede variar dentro de amplios límites y puede,  
15 por supuesto, ajustarse a los requisitos individuales de cada caso en particular. En general, la dosis efectiva para la administración oral o parenteral está entre 0,01-20 mg/kg/día, con una dosis de 0,1-10 mg/ kg/día siendo preferible para todas las indicaciones descritas. La dosis diaria  
20 ria para un adulto humano de 70 kg es de entre 0,7-1400 mg por día, preferiblemente entre 7 y 700 mg por día.

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

Los compuestos de la presente invención son antagonistas del receptor de grupo II mGlu. Los compuestos muestran ac-

tividades, como se mide en el ensayo descrito más abajo, de 10 µM o menos, típicamente 1 µM o menos, e idealmente de 0,3 µM o menos.

En la siguiente tabla están descritos algunos valores específicos de Ki de los compuestos preferible.

5

| Compuesto                                                                                                                | K <sub>i</sub> mGlu2<br>(µM) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| 3-(8-Dimetilamino-4-oxo-7-feniletinil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-benzonitrilo                            | 0,030                        |
| 8-(2,3-Difluoro-fenil)-7-dimetilamino-4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona            | 0,070                        |
| 8-Cloro-7-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona      | 0,025                        |
| 8-Cloro-7-dimetilamino-4-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona                     | 0,023                        |
| 8-Cloro-7-dimetilamino-4-[3-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona                  | 0,030                        |
| 8-(2-Fluoro-fenil)-4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona | 0,03                         |
| 8-Cloro-7-dimetilamino-4-[3-(4-hidroximetil-oxazol-2-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona                  | 0,039                        |

| Compuesto                                                                                                                         | K <sub>i</sub> mGlu2<br>( $\mu$ M) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| 8-Cloro-7-(metil-propil-amino)-4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona           | 0,030                              |
| 8-Cloro-7-(dietil-amino)-4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona                 | 0,044                              |
| 8-Cloro-4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-7-pirrolidin-1-il-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona                | 0,019                              |
| 8-Cloro-7-(ciclopropil-metil-amino)-4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona      | 0,16                               |
| 8-Cloro-7-dimetilamino-4-(3-pirazol-1-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona                                           | 0,11                               |
| 7-Dimetilamino-4-[3-(3-morfolin-4-ilmetil-isoxazol-5-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona          | 0,125                              |
| 7-Dimetilamino-4-[3-(2-metilsulfanil-imidazol-1-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona               | 0,019                              |
| 4-[8-(Ciclopropilmetil-metil-amino)-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4] diazepin-2-il]-piridina-2-carbonitrilo    | 0,005                              |
| 4-[3-(5-Ciclopropilaminometil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-7-dimetilamino-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona | 0,049                              |

| Compuesto                                                                                                                     | K <sub>i</sub> mGlu2<br>(μM) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| 4-[4-Oxo-8-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4] diazepin-2-il]-piridina-2-carbonitrilo       | 0,004                        |
| 3-[7-Metil-8-(metil-propil-amino)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-benzonitrilo                               | 0,025                        |
| 8-Cloro-4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-7-(isobutil-metil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona     | 0,02                         |
| 8-Dietilamino-2-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4] diazepina-7-carbonitrilo                 | 0,009                        |
| 4-[3-(5-Azetidin-1-ilmetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-8-cloro-7-(metil-propil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona | 0,015                        |
| 8-Cloro-4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,4]triazol-1-il)-fenil]-7-(isobutil-metil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona     | 0,089                        |
| 7-(Metil-propil-amino)-4-(3-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona               | 0,027                        |
| 7-(Isobutil-metil-amino)-4-(3-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona             | 0,012                        |



| Compuesto                                                                                                                          | K <sub>i</sub> mGlu2<br>( $\mu$ M) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| 8-Cloro-4-[3-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-fenil]-7-(isobutil-metil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona                  | 0,003                              |
| 8-Cloro-7-dimetilamino-4-[3-(2-etilamino-tiazol-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona                               | 0,48                               |
| 7-Dimetilamino-4-[3-(5-hidroximetil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona         | 0,017                              |
| 7-Dimetilamino-4-[3-(2-metil-5-propil-oxazol-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona                 | 0,046                              |
| 4-[3-(5-Hidroximetil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-7-(metil-propil-amino)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona | 0,008                              |

Unión de [<sup>3</sup>H]-LI354740 en membranas de células CHO transfectadas con mGlu2.

#### *Transfección y cultivo celular*

El cDNA que codifica la proteína receptora mGlu2 de rata en pBluescript II se obtuvo del Prof. S. Nakanishi (Kyoto, Japón), y se subclonó en un vector de expresión eucariota pcDNA I-amp de Invitrogen (NV Leek, Holanda). Este vector construido (pcDlmGR2) se co-transfectó con un plásmido psvNeo que codifica el gen de resistencia a neomicina, en

5

10 células CHO por un método de calcio fosfato modificado, descrito por Chen y Okayama (1988). Las células se mantu-

vieron en medio Dulbecco's Modified Eagle con L-glutamina modificada (concentración final 2 mM) y 10 % de suero bovino fetal de Gibco BRL (Basilea, Suiza). La selección se hizo en presencia de G-418 (1000 ug/ml final). Los clones  
5 se identificaron por transcripción reversa de 5 µg de ARN total, seguido por una PCR usando los cebadores específicos del receptor mGlu2 5'-atcactgcttgggtttctggcactg-3' y 5'-agcatcactgtgggtggcataggagc-3' en Tris HCl 60 mM (pH 10), 15 mM (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 2 mM MgCl<sub>2</sub>, 25 unidades/ml de Polimerasa Taq  
10 con 30 ciclos de hibridación a 60 °C durante 1 min., extensión a 72 °C durante 30 seg., y 1 min. 95 °C de desnaturalización.

#### *Preparación de la membrana*

Las células, cultivadas como antes, se separaron y se lavaron tres veces con PBS frío y se congelaron a -80 °C. El  
15 pellet se resuspendió en tampón HEPES-NaOH 20 mM frío que contiene EDTA 10 mM (pH 7,4), y homogeneizado con un politrón (Kinematica, AG, Littau, Suiza) durante 10 seg. a 10 000 rpm. Tras la centrifugación de 30 min. a 4 °C, el pellet se lavó una vez con el mismo tampón, y una vez con  
20 tampón HEPES-NaOH 20 mM frío que contiene EDTA 10 mM (pH 7,4). El contenido de proteína se midió usando el método de Pierce (Socochim, Lausanne, Suiza) usando albúmina de suero bovino como estándar.

#### 25 *Unión de [<sup>3</sup>H]-LI354740*

Tras descongelar, las membranas se resuspendieron en tampón Tris-HCl 50mM frío que contiene MgCl<sub>2</sub> 2 mM y CaCl<sub>2</sub>, 2 mM (pH 7) (tampón de unión). La concentración final de las membra-

nas en los ensayos fue de 25 µg proteína/ml. Los experimentos de inhibición se realizaron con membranas incubadas con [<sup>3</sup>H]-LI354740 10 nM a temperatura ambiente, durante 1 hora, en presencia de varias concentraciones del compuesto a probar. Tras las incubaciones, las membranas se filtraron en filtros de fibra de vidrio Whatmann GF/C y se lavaron 5 veces con tampón de unión frío. La unión no específica se midió en presencia de DCG IV 10 µM. Tras transferir los filtros en viales de plástico que contenían 10 ml de fluido de centelleo Ultima-gold (Packard, Zürich, Suiza), la radioactividad se midió mediante líquido de centelleo en un contador Tri-Carb 2500 TR (Packard, Zürich, Suiza).

#### *Análisis de los datos.*

Las curvas de inhibición se ajustaron con una ecuación logística de cuatro parámetros proporcionando valores de  $K_i$ , y los coeficientes de Hill.

### EJEMPLOS

#### Procedimiento General A

Preparación de 4-yodo-2-nitroanilinas por yodación de 2-nitroanilinas [de acuerdo con Wilson, J. Gerald; Hunt, Frederick C. *Aust. J. Chem.* **1983**, 36, 2317-25]

A una solución agitada de 2-nitroanilina (1,0 mol) en HOAc (500 mL) que contiene NaOAc anhídrido (93-103 g, 1,125-1,25 mol), se añadió monocloruro de yodo (59-66 mL, 1,125-1,25 mol) en HOAc (300 mL) durante 60 min. La mezcla de reacción se calentó a la temperatura dada hasta que la cromatografía en capa fina (ccf) indicó una conversión completa del material de partida, agitado durante otros 30 min a 23 °C, lue-

go se diluyó lentamente con H<sub>2</sub>O (1000 mL) que causó la separación del producto cristalino. La agitación continuó durante 1 h y el producto se filtró, se lavó el HOAc y se secó al vacío a 60 °C.

5

Ejemplo A15-Cloro-4-yodo-2-nitro-fenilamina

10

El compuesto del título se preparó a partir de 5-cloro-2-nitroanilina por yodación con monocloruro de yodo en HOAc/NaOAc de acuerdo con el procedimiento general A (80 °C). Obtenido como un sólido naranja.

MS (EI) 298 (M<sup>+</sup>) y 300 [(M+2)<sup>+</sup>]; pf 202-203 °C (dec.).

Procedimiento general B:Preparación de terc-butil ésteres del ácido (2-nitro-fenil)-carbámico de 2-nitroanilinas

15

Método a (de 2-nitroanilinas): A una solución de difosgeno (4,1 mL, 34,1 mmol) en EtOAc (40 mL) a 0 °C se añadió una solución de 2-nitroanilina (45,5 mmol) en EtOAc (200-500 mL), y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. El solvente se eliminó al vacío para dejar un sólido marrón, que se trituró con hexano caliente (200 mL). El material sólido se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dejar el 2-nitrofenilisocianato puro como un sólido amarillo. Este material se sometió a reflujo en una mezcla en exceso de terc-BuOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durante 2,5 h. La eliminación del solvente dejó un sólido naranja que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con hexano/EtOAc para proporcionar el terc-butil éster del ácido (2-nitro-fenil)-carbámico como un sólido amarillo.

25

Método b (de 2-nitroanilinas): A una mezcla de 2-nitroanilina (142 mmol) y carbonato de cesio (55,5 g, 170 mmol) en 2-butanona (740 mL) se añadió gota a gota una solución de  $\text{Boc}_2\text{O}$  (37,8 g, 173 mmol) en 2-butanona (170 mL) y la mezcla resultante se agitó de 50 °C a 80 °C hasta que la ccf indicó una conversión completa. El solvente se eliminó al vacío, el residuo se trató con una mezcla de  $\text{H}_2\text{O}$  (240 mL) y MeOH (240 mL) y se extrajo con hexano (3 x 500 mL). La capa de hexanos combinada se lavó con salmuera (200 mL) y todas las fases acuosas se reextrajeron con hexano (300 mL). Todas las fases combinadas de hexano se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y el solvente se eliminó al vacío para proporcionar un sólido naranja, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con hexano/EtOAc para proporcionar el terc-butil éster del ácido (2-nitro-fenil)-carbámico como un sólido amarillo.

Método c (de 2-nitroanilinas): A una solución de 2-nitroanilina (550 mmol) y DMAP (1,22 g, 10 mmol) en THF (1000 mL) a 23 °C se añadió gota a gota en 70 min una solución de  $\text{Boc}_2\text{O}$  (246 g, 1128 mmol) en THF (500 mL) y la agitación continuó a 23 °C durante 75 min. Se evaporó toda la mezcla hasta secarla y se secó a AV para dejar un sólido marrón oscuro. Este material se disolvió en DCM (1100 mL), se enfrió a 0 °C y se añadió TFA (84 mL, 1100 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h, se vertió en una sol. sat. de  $\text{NaHCO}_3$  enfriada, se extrajo con DCM, y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . La eliminación del solvente al vacío dejó un sólido marrón oscuro que está recubierto en un gel de

sílice y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con hexano/EtOAc para proporcionar el terc-butil éster del ácido (2-nitro-fenil)-carbámico como un sólido amarillo.

- 5 Método d (de 2-nitroacetanilidas): A una solución de 2-nitroacetanilida (100 mmol) y DMAP (122 mg, 1 mmol) en THF (100 mL) a 23 °C se añadió gota a gota en 15 min una solución de Boc<sub>2</sub>O (22,92 g, 105 mmol) en THF (100 mL) y la agitación continuó a 23 °C hasta que la ccf indicó una conversión completa. Toda la mezcla se evaporó hasta secarla y se secó en AV para dejar un sólido de amarillo a marrón oscuro. Este material se disolvió en THF (200 mL) y se añadió 25 % NH<sub>4</sub>OH (77 mL, 500 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 23 °C hasta que la ccf indicó una conversión completa, se  
10 vertió en una sol. 1N de HCl, se extrajo con EtOAc, se lavó la fase orgánica con una sol. sat. de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La eliminación del solvente al vacío dejó un sólido de amarillo a marrón que fue generalmente suficientemente puro para mayor transformación o - si fuera  
15 necesario - recubierto en gel de sílice y purificado por cromatografía en columna de gel de sílice con hexano/EtOAc para proporcionar el terc-butil éster del ácido (2-nitro-fenil)-carbámico como un sólido amarillo.  
20

#### Ejemplo B1

- 25 Terc-butil éster del ácido (5-Cloro-4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó vía isocianato a partir de 5-cloro-4-yodo-2-nitro-fenilamina (Ejemplo A1) (7,0 g,

23,45 mmol) con difosgeno (2,12 mL, 17,6 mmol) en EtOAc (30 mL), seguido por tratamiento con terc-BuOH (100 mL) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) de acuerdo con el procedimiento general B (método a). Obtenido como un sólido amarillo (7,1 g, 76 %).

5 MS (EI) 398 (M<sup>+</sup>) y 400 [(M+2)<sup>+</sup>]; pf 82-84 °C.

#### Ejemplo B2

##### Terc-butil éster del ácido (4,5-Dicloro-2-nitro-fenil)-carbámico

10 El compuesto del título se preparó vía el compuesto di-Boc-a partir de 4,5-dicloro-2-nitroanilina (15 g, 72,5 mmol) comercialmente disponible y Boc<sub>2</sub>O (32,4 g, 148,5 mmol), seguido por tratamiento con 2 eq. de TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general B (método c). Obtenido como un sólido marrón (21,63 g, 97 %).

15 MS (ISN) 305 [(M-H)<sup>-</sup>]; pf 68-73 °C.

#### Ejemplo B3

##### Terc-butil éster del ácido (5-Fluoro-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbámico

20 El compuesto del título se preparó vía el compuesto di-Boc-a partir de 5-fluoro-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina; preparado a partir del 4-amino-2-fluorobenzotrifluoruro comercialmente disponible por acetilación con Ac<sub>2</sub>O en tolueno a 23 °C, nitración con 100 % ácido nítrico de 10-23 °C y desacetilación con NaOH 2N en THF a 50 °C (5,21 g, 23,2 mmol) y Boc<sub>2</sub>O (10,63 g, 48,7 mmol), seguido por tratamiento con 2 eq. de TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general B (método c). Obtenido como un sólido amarillo claro (6,33 g, 84 %).

MS (ISN) 323 [(M-H)-]; pf 104 °C.

Ejemplo B4

Terc-butil éster del ácido [4-Yodo-2-nitro-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-carbámico

5 El compuesto del título se preparó vía el compuesto di-Boc-a partir de 4-yodo-2-nitro-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenilamina [preparado por agitación de 5-cloro-4-yodo-2-nitro-fenilamina (Ejemplo A1) (8,95 g, 30 mmol), 2,2,2-trifluoroetanol (30 mL) y KOH (4,36 g, 66 mmol) en DMSO (60  
10 mL) a 23 °C durante 35 días.] (10,41 g, 29 mmol) y Boc<sub>2</sub>O (12,87 g, 59 mmol), seguido por tratamiento con 2 eq. de TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general B (método c). Obtenido como un sólido amarillo (13,34 g, 100 %).

15 MS (ISN) 461 [(M-H)<sup>-</sup>].

Ejemplo B5

Terc-butil éster del ácido (5-Cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó vía el compuesto di-Boc-a partir de 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina  
20 comercialmente disponible [CAS-No. 35375-74-7] (22,61 g, 94 mmol) y Boc<sub>2</sub>O (42,06 g, 193 mmol), seguido por tratamiento con 2 eq. de TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general B (método c). Obtenido como un sólido amarillo  
25 (31,82 g, 99 %).

MS (ISN) 339,1 [(M-H)<sup>-</sup>] y 341 [(M+2-H)<sup>-</sup>]; pf 113-115 °C.

Ejemplo B6



Terc-butil éster del ácido (5-Cloro-4-fluoro-2-nitro-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó via el compuesto di-Boc-  
a partir de 3'-cloro-4'-fluoro-6'-nitroacetanilida comer-  
5 cialmente disponible [CAS-No. 81962-58-5] (59 g, 254 mmol),  
y Boc<sub>2</sub>O (58,13 g, 266 mmol), seguido por tratamiento con  
NH<sub>4</sub>OH (25%, 77,5 mL, 507 mmol) de acuerdo con el procedi-  
miento general B (método d). Obtenido como un sólido amari-  
llo (73,53 g, 100 %).  
10 MS (ISN) 289 [(M-H)<sup>-</sup>] y 291 [(M+2-H)<sup>-</sup>]; pf 73-74 °C.

Ejemplo B7

Terc-butil éster del ácido [2-Nitro-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó via el compuesto di-Boc-  
15 a partir de 4-yodo-2-nitro-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-  
fenilamina [preparado por agitación de 5-cloro-4-yodo-2-  
nitro-fenilamina (Ejemplo A1), 2,2,2-trifluoroetanol y KOH  
en DMSO a 23 °C durante 32,5 días.] y Boc<sub>2</sub>O, seguido por  
tratamiento con 2 eq. de TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el  
20 procedimiento general B (método c). Obtenido como un sólido  
amarillo (18,955 g).  
MS (ISN) 403 [(M-H)<sup>-</sup>].

Ejemplo B8

Terc-butil éster del ácido (5-Cloro-4-metil-2-nitro-fenil)-  
25 carbámico

El compuesto del título se preparó via el compuesto di-Boc  
del 5-cloro-4-metil-2-nitroanilina comercialmente disponi-  
ble (10,0 g, 53,6 mmol) y Boc<sub>2</sub>O (23,9 g, 109 mmol), seguido

por el tratamiento con 2 eq. de TFA en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  de acuerdo con el procedimiento general B (método c). Obtenido por cromatografía en columna (tolueno/etilacetato 19:1) como un sólido amarillo (14,6 g, 95%).

5 MS (ISN) 285,1 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Ejemplo B9

#### Terc-butil éster del ácido (4-Ciano-5-fluoro-2-nitro-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó via del compuesto di-Boc de 4-ciano-5-fluoro-2-nitroanilina (24,9 g, 137 mmol) [Ohmori et al. J. Med. Chem. 1994,37, 467 - 475] y  $\text{Boc}_2\text{O}$  (61,5 g, 282 mmol), seguido por tratamiento con 2 eq. de TFA en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  de acuerdo con el procedimiento general B (método c). Obtenido por cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo 4 : 1) como un sólido amarillo claro (14,5 g, 39%).  
15 MS (ISN) 280,1 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Procedimiento general C:

#### Preparación de terc-butil ésteres del ácido 5-N-sustituido-(2-nitro-fenil)-carbámico:

20 Terc-butil éster del ácido (5-Cloro o -fluoro-2-nitro-fenil)-carbámico se agitó con la amina deseada opcionalmente con DMSO, DMF, DMA, NMP o THF y/o DIPEA o  $\text{Et}_3\text{N}$  a temperaturas de 23 °C a 130 °C hasta que la ccf indicó una desaparición completa del cloruro o fluoruro. La reacción se enfrió a 23 °C se vertió en agua helada, el precipitado se  
25 filtró, se lavó con agua y se secó al vacío. En los casos donde el producto no precipitó, la mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La

filtración y la eliminación del solvente al vacío dejó un producto en bruto, que se purificó - si fue necesario - por cromatografía en columna de gel de sílice con hexano/EtOAc para proporcionar el compuesto del título puro.

5

Ejemplo C1

Terc-butil éster del ácido (4-Cloro-5-dimetilamino-2-nitro-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (4,5-dicloro-2-nitro-fenil)-carbámico (Ejemplo B2) (3,0 g, 9,77 mmol) y dimetilamina (5,6 N en EtOH, 8,7 mL, 48,8 mmol) en DMSO (35 mL) a 23 °C de acuerdo con el procedimiento general C. Obtenido como un sólido amarillo (2,81 g).

MS (ISP) 316 [(M+H)<sup>+</sup>] y 318 [(M+2+H)<sup>+</sup>]; pf 136-138 °C.

15

Ejemplo C2

Terc-butil éster del ácido (5-Dimetilamino-4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (5-cloro-4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico (Ejemplo B1) (399 mg, 1 mmol) y dimetilamina (5,6 N en EtOH, 0,36 mL, 2 mmol) en THF (3 mL) a 65 °C durante 18 h en un tubo sellado de acuerdo con el procedimiento general C. Obtenido como un sólido amarillo (386 mg).

MS (EI) 407 (M<sup>+</sup>); pf 120-122 °C.

25

Ejemplo C3

Terc-butil éster del ácido {4-Cloro-5-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-2-nitro-fenil}-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil

éster del ácido (4,5-dicloro-2-nitro-fenil)-carbámico  
(Ejemplo B2) (3,07 g, 10 mmol), N-(2-metoxietil)metilamina  
(2,43 mL, 23 mmol) y Et<sub>3</sub>N (4,2 mL, 30 mmol) en DMSO (20 mL)  
a 23 °C de acuerdo con el procedimiento general C. Obtenido  
5 como un aceite marrón(3,57 g).  
MS (ISP) 360 [(M+H)<sup>+</sup>] y 362 [(M+2+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo C4

Terc-butil éster del ácido (5-Dimetilamino-2-nitro-4-  
trifluorometil-fenil)-carbámico

10 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
éster del ácido (5-fluoro-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-  
carbámico (Ejemplo B3) (1,62 g, 5,0 mmol) y dimetilamina  
(5,6 N en EtOH, 4,47 mL, 25,0 mmol) en DMSO (10 mL) a 23 °C  
de acuerdo con el procedimiento general C. Obtenido como un  
15 sólido amarillo (1,48 g).  
MS (ISN) 348 [(M-H)<sup>-</sup>]; pf 110 °C.

Ejemplo C5

Terc-butil éster del ácido [4-Cloro-5-(etil-metil-amino)-2-  
nitro-fenil]-carbámico

20 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
éster del ácido (4,5-dicloro-2-nitro-fenil)-carbámico  
(Ejemplo B2) (3,0 g, 9,77 mmol) y N-etil-metilamina (2,89  
g, 48,8 mmol) en DMSO (35 mL) a TA de acuerdo con el proce-  
dimiento general C. Obtenido como un sólido marrón pálido  
25 (3,21 g).  
MS (ISP) 330,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 94 °C.

Ejemplo C6

Terc-butil éster del ácido [4-Cloro-5-(metil-propil-amino)-2-nitro-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (4,5-dicloro-2-nitro-fenil)-carbámico (Ejemplo B2) (3,0 g, 9,77 mmol) y N-metil-propil-amina (2,50 g, 34,2 mmol) en DMSO (30 mL) a TA de acuerdo con el procedimiento general C. Obtenido como un sólido marrón pálido (3,58 g).

MS (ISP) 344,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 68 °C.

10

Ejemplo C7

Terc-butil éster del ácido [4-Cloro-5-(dietil-amino)-2-nitro-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (4,5-dicloro-2-nitro-fenil)-carbámico (Ejemplo B2) (3,0 g, 9,77 mmol) y dietil-amina (3,57 g, 48,8 mmol) en DMSO (35 mL) a 60°C de acuerdo con el procedimiento general C. Obtenido como un sólido amarillo (2,63 g).

MS (ISP) 344,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 95 °C.

20

Ejemplo C8

Terc-butil éster del ácido (4-Cloro-2-nitro-5-pirrolidin-1-il-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (4,5-dicloro-2-nitro-fenil)-carbámico (Ejemplo B2) y pirrolidina en DMSO a 23 °C de acuerdo con el procedimiento general C. Obtenido como un sólido amarillo (6,65 g).

MS (ISP) 342 [(M+H)<sup>+</sup>] y 344 [(M+2+H)<sup>+</sup>]; pf 157-158 °C.

Ejemplo C9

Terc-butil éster del ácido [4-Cloro-5-(ciclopropil-metil-amino)-2-nitro-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
éster del ácido (4,5-dicloro-2-nitro-fenil)-carbámico  
(Ejemplo B2) (3,07 g, 10 mmol) e hidrocloruro de ciclopro-  
pil-metil-amina (3,22g, 30 mmol) y Et<sub>3</sub>N (6,97 mL, 50 mmol)  
en DMSO (30 mL) a 23 °C de acuerdo con el procedimiento  
general C. Obtenido como un sólido amarillo (3,25 g).

MS (ISP) 342,2 [(M+H)<sup>+</sup>] y 344 [(M+2+H)<sup>+</sup>]; pf 104-106 °C.

Ejemplo C10

Terc-butil éster del ácido (2-Nitro-5-pirrolidin-1-il-4-trifluorometil-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
éster del ácido (5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-  
carbámico (Ejemplo B5) (6,81 g, 20 mmol) y pirrolidina  
(8,27 mL, 100 mmol) en DMSO (70 mL) a 23 °C de acuerdo con  
el procedimiento general C. Obtenido como un sólido amari-  
llo (7,35 g).

MS (ISN) 374 [(M-H)<sup>-</sup>]; pf 138-141 °C.

Ejemplo C11

Terc-butil éster del ácido (5-Dimetilamino-4-fluoro-2-nitro-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
éster del ácido (5-cloro-4-fluoro-2-nitro-fenil)-carbámico  
(Ejemplo B6) (4,94 g, 17 mmol) y Me<sub>2</sub>NH (40% en H<sub>2</sub>O, 7, 9M,  
10,9 mL, 86 mmol) en DMSO (35 mL) a 23 °C de acuerdo con el  
procedimiento general C. Obtenido como un sólido amarillo

(4,93 g).

MS (ISP) 303 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 144-148 °C.

Ejemplo C12

Terc-butil éster del ácido (4-Cloro-2-nitro-5-piperidin-1-il-fenil)-carbámico

5

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (4,5-dicloro-2-nitro-fenil)-carbámico (Ejemplo B2) y piperidina en DMSO a 23 °C de acuerdo con el procedimiento general C. Obtenido como un sólido amarillo (1,173 g).

10

MS (ISP) 356 [(M+H)<sup>+</sup>] y 358 [(M+2+H)<sup>+</sup>]; pf 132-133 °C.

Ejemplo C13

Terc-butil éster del ácido (4-Fluoro-2-nitro-5-pirrolidin-1-il-fenil)-carbámico

15

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (5-cloro-4-fluoro-2-nitro-fenil)-carbámico (Ejemplo B6) (5,81 g, 20 mmol) y pirrolidina (8,27 mL, 100 mmol) en DMSO (40 mL) a 23 °C de acuerdo con el procedimiento general C. Obtenido como un sólido amarillo (6,42 g).

20

MS (ISP) 326 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 188-193 °C.

Ejemplo C14

Terc-butil éster del ácido (5-Azetidin-1-il-4-cloro-2-nitro-fenil)-carbámico

25

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (4,5-dicloro-2-nitro-fenil)-carbámico (Ejemplo B2) (6,14 g, 20 mmol), azetidina (2,33 mL, 34 mmol) y Et<sub>3</sub>N (8,4 mL, 60 mmol) en DMSO (40 mL) a 23 °C de

acuerdo con el procedimiento general C. Obtenido como un sólido naranja (5,85 g).

MS (EI) 327 ( $M^+$ ) y 329 [ $(M+2)^+$ ].

#### Ejemplo C15

5 Terc-butil éster del ácido (5-Azetidin-1-il-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbámico (Ejemplo B5), azetidina y  $Et_3N$  en DMSO a 23 °C de acuerdo con el procedimiento general C. Obtenido como un sólido amarillo (6,925 g).

MS (ISN) 360 [ $(M-H)^-$ ].

#### Ejemplo C16

15 Terc-butil éster del ácido [5-(Ciclopropilmetil-metil-amino)-2-nitro-4-trifluorometil-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbámico (Ejemplo B5) (5,11 g 15 mmol), hidrocloruro de ciclopropilmetil-metil-amina (5,47 g, 45 mmol) y  $Et_3N$  (10,5 mL, 75 mmol) en DMSO (50 mL) a 23 °C de acuerdo con el procedimiento general C. Obtenido como un sólido amarillo (5,73 g).

MS (ISN) 388 [ $(M-H)^-$ ]; pf 51 °C.

#### Ejemplo C17

25 Terc-butil éster del ácido [5-(Ciclopropil-metil-amino)-2-nitro-4-trifluorometil-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-



carbámico (Ejemplo B5) (3,40 g, 10 mmol) e hidrocloreto de ciclopropil-metil-amina (3,22g, 30 mmol) y Et<sub>3</sub>N (6,97 mL, 50 mmol) en DMSO (50 mL) a 23 °C de acuerdo con el procedimiento general C. Obtenido como un sólido amarillo (3,74 g).

MS (ISP) 374,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo C18

Terc-butil éster del ácido (2-Dimetilamino-2'-fluoro-5-nitro-bifenil-4-il)-carbámico

10 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-cloro-2'-fluoro-5-nitro-bifenil-4-il)-carbámico (Ejemplo D3) (9,568 g, ca. 26 mmol) y Me<sub>2</sub>NH (60% en H<sub>2</sub>O, 12 mL) en DMSO (87 mL) a 23 °C de acuerdo con el procedimiento general C. Obtenido como un sólido amarillo (4,54 g).

MS (ISP) 376,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo C19

Terc-butil éster del ácido (5-Dimetilamino-4-metil-2-nitro-fenil)-carbámico

20 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (5-cloro-4-metil-2-nitro-fenil)-carbámico (Ejemplo B8) (3,5 g, 12,2 mmol) y dimetilamina (11 mL, 33% en EtOH, 61,0 mmol) en DMSO (35 mL) a 50 °C de acuerdo con el procedimiento general C. Obtenido como un sólido amarillo (3,50 g, 97%).

MS (ISP) 296,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo C20

Terc-butil éster del ácido (4-Ciano-5-dimetilamino-2-nitro-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (4-ciano-5-fluoro-2-nitro-fenil)-carbámico (Ejemplo B9) (2,0 g, 7,11 mmol) y dimetilamina (6,3 ml, 33% en EtOH, 35,0 mmol) en DMSO (30 mL) a TA de acuerdo con el procedimiento general C. Obtenido como un sólido amarillo (1,87 g, 86%).

MS (ISP) 307,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo C21

Terc-butil éster del ácido [4-Metil-5-(metil-propil-amino)-2-nitro-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (5-cloro-4-metil-2-nitro-fenil)-carbámico (Ejemplo B8) (3,5 g, 12,2 mmol) y N-metilpropilamina (6,5 ml, 61,0 mmol) en DMSO (35 mL) a 55 °C de acuerdo con el procedimiento general C. Obtenido como un aceite amarillo (3,89 g, 98%).

MS (ISP) 324,4 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo C22

[5-(Etil-metil-amino)-4-metil-2-nitro-fenil]-carbámico

Terc-butil éster del ácido

El compuesto del título se preparó a partir de (5-cloro-4-metil-2-nitro-fenil)-carbámico terc-butil éster del ácido (Ejemplo B8) (3,5 g, 12,2 mmol) y N-etilmetilamina (5,5 ml, 61,0 mmol) en DMSO (35 mL) a 55 °C de acuerdo con el procedimiento general C. Obtenido como un sólido amarillo (3,58 g, 95%).

MS (ISP) 310,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo C23

[4-Cloro-5-(isopropil-metil-amino)-2-nitro-fenil]-carbámico  
Terc-butil éster del ácido

- 5 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (4,5-dicloro-2-nitro-fenil)-carbámico (Ejemplo B2) (5,0 g, 16,3 mmol) y N-isopropil-metilamina (5,95 g, 81,4 mmol) en DMSO (50 mL) a 75 °C de acuerdo con el procedimiento general C. Obtenido como un sólido amari-  
10 llo (4,07 g, 73%).

MS (ISP) 344,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo C24

Terc-butil éster del ácido [4-Cloro-5-(isobutil-metil-amino)-2-nitro-fenil]-carbámico

- 15 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (4,5-dicloro-2-nitro-fenil)-carbámico (Ejemplo B2) (5,0 g, 16,3 mmol) y N-isobutil-metilamina (7,09 g, 81,4 mmol) en DMSO (50 mL) a TA de acuerdo con el procedimiento general C. Obtenido como un aceite marrón  
20 (5,79 g, 99%).

MS (ISP) 358,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo C25

Terc-butil éster del ácido (4-Ciano-2-nitro-5-pirrolidin-1-il-fenil)-carbámico

- 25 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (4-ciano-5-fluoro-2-nitro-fenil)-carbámico (Ejemplo B9) (2,0 g, 7,11 mmol) y pirrolidina (2,94 ml, 35,6 mmol) en DMSO (30 mL) a TA de acuerdo con el procedi-

miento general C. Obtenido como un sólido amarillo (1,97 g, 83%).

MS (ISP) 331,2 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Ejemplo C26

5 Terc-butil éster del ácido [4-Ciano-5-(metil-propil-amino)-2-nitro-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (4-ciano-5-fluoro-2-nitro-fenil)-carbámico (Ejemplo B9) (1,95 g, 6,93 mmol) y N-metil-propilamina (3,72 ml, 34,7 mmol) en DMSO (20 mL) a TA de acuerdo con el procedimiento general C. Obtenido como un sólido amarillo (1,75 g, 75%).

MS (ISP) 333,3 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Ejemplo C27

15 Terc-butil éster del ácido (4-Ciano-5-dietilamino-2-nitro-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (4-ciano-5-fluoro-2-nitro-fenil)-carbámico (Ejemplo B9) (1,95 g, 6,93 mmol) y N,N-dietilamina (3,60 ml, 34,7 mmol) en DMSO (20 mL) a TA de acuerdo con el procedimiento general C. Obtenido como un sólido amarillo (1,78 g, 77%).

MS (ISP) 333,2 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Ejemplo C28

25 Terc-butil éster del ácido [4-Ciano-5-(isopropil-metil-amino)-2-nitro-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (4-ciano-5-fluoro-2-nitro-fenil)-carbámico

(Ejemplo B9) (1,95 g, 6,93 mmol) y N-isopropil-N-metilamina (3,60 ml, 34,7 mmol) en DMSO (30 mL) a TA de acuerdo con el procedimiento general C. Obtenido como un sólido amarillo (1,84 g, 79%).

5 MS (ISP) 333,3 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Ejemplo C29

Terc-butil éster del ácido [4-Ciano-5-(isobutil-metil-amino)-2-nitro-fenil]-carbámico

10 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (4-ciano-5-fluoro-2-nitro-fenil)-carbámico (Ejemplo B9) (1,95 g, 6,93 mmol) y N-isobutil-N-metilamina (3,02 g, 34,7 mmol) en DMSO (20 mL) a TA de acuerdo con el procedimiento general C. Obtenido como un sólido amarillo (1,87 g, 77%).

15 MS (ISP) 347,4 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Ejemplo C30

Terc-butil éster del ácido (4-Ciano-2-nitro-5-piperidin-1-il-fenil)-carbámico

20 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (4-ciano-5-fluoro-2-nitro-fenil)-carbámico (Ejemplo B9) (2,0 g, 7,11 mmol) y piperidina (3,51 ml, 35,6 mmol) en DMSO (20 mL) a TA de acuerdo con el procedimiento general C. Obtenido como un sólido amarillo (1,94 g, 79%).

MS (ISP) 345,3 [(M-H)<sup>-</sup>].

25

#### Ejemplo C31

Terc-butil éster del ácido (4-Cloro-5-isobutilamino-2-nitro-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil

éster del ácido (4,5-dicloro-2-nitro-fenil)-carbámico (Ejemplo B2) (3,0 g, 9,77 mmol) e isobutilamina (3,57 g, 48,8 mmol) en DMSO (20 mL) a 55°C de acuerdo con el procedimiento general C. Obtenido como un sólido marrón (2,26 g, 67%).  
MS (ISP) 344,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo C32

##### Terc-butil éster del ácido [5-(Metil-propil-amino)-2-nitro-4-trifluorometil-fenil]-carbámico

10 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbámico (Ejemplo B5) (4,00 g, 11,7 mmol), N-metil-propil-amina (1,89 ml, 17,6 mmol) y trietilamina (5,73 ml, 41,1 mmol) en DMSO (30 mL) a TA de acuerdo con el procedimiento  
15 general C. Obtenido como un sólido amarillo (4,04 g, 91%).  
MS (ISP) 378,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo C33

##### Terc-butil éster del ácido [5-(Isobutil-metil-amino)-2-nitro-4-trifluorometil-fenil]-carbámico

20 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbámico (Ejemplo B5) (4,00 g, 11,7 mmol), N-isobutil-metil-amina (1,54 g, 17,6 mmol) y trietilamina (5,73 ml, 41,1 mmol) en DMSO (30 mL) a TA de acuerdo con el procedimiento  
25 general C. Obtenido como un sólido amarillo (4,18 g, 91%).  
MS (ISP) 390,3 [(M-H)<sup>-</sup>].

Ejemplo C34

Terc-butil éster del ácido [5-(Isopropil-metil-amino)-2-nitro-4-trifluorometil-fenil]-carbámico

5 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbámico (Ejemplo B5) (4,00 g, 11,7 mmol), N-isopropil-metil-amina (3,67 ml, 35,2 mmol) y trietilamina (5,73 ml, 41,1 mmol) en DMSO (30 mL) a 50 °C de acuerdo con el procedimiento general C. Obtenido como un sólido amarillo (3,27 g, 74%).

MS (ISP) 376,3 [(M-H)<sup>-</sup>].

Ejemplo C35

Terc-butil éster del ácido [5-(Isobutil-metil-amino)-4-metil-2-nitro-fenil]-carbámico

15 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (5-cloro-4-metil-2-nitro-fenil)-carbámico (Ejemplo B8) (3,01 g, 10,5 mmol) y N-isobutil-metilamina (4,56 g, 52,3 mmol) en DMSO (30 mL) a 55 °C de acuerdo con el procedimiento general C. Obtenido como un aceite amarillo (1,84 g, 52%).

MS (ISP) 336,3 [(M-H)<sup>-</sup>].

Ejemplo C36

Terc-butil éster del ácido (4-Metil-2-nitro-5-pirrolidin-1-il-fenil)-carbámico

25 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (5-cloro-4-metil-2-nitro-fenil)-carbámico (Ejemplo B8) (3,01 g, 10,5 mmol) y pirrolidina (4,33 ml, 52,3 mmol) en DMSO (30 mL) a 55 °C de acuerdo con el proce-

dimiento general C. Obtenido como un sólido amarillo (3,27 g, 97%).

MS (ISP) 320,3 [(M-H)<sup>-</sup>]; pf 145 °C.

#### Ejemplo C37

5 Terc-butil éster del ácido (4-Cloro-5-isopropilamino-2-nitro-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (4,5-dicloro-2-nitro-fenil)-carbámico (Ejemplo B2) (5,0 g, 16,3 mmol) e isopropilamina (7,0 ml, 81,4 mmol) en DMSO (35 mL) a 55 °C de acuerdo con el procedimiento general C. Obtenido como un sólido marrón (3,95 g, 73%).

MS (ISP) 330,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo C38

15 Terc-butil éster del ácido (5-Isobutilamino-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbámico (Ejemplo B5) (5,00 g, 14,7 mmol), isobutil-amina (7,36 mL, 73,4 mmol) en DMSO (35 mL) a TA de acuerdo con el procedimiento general C. Obtenido como un sólido amarillo (5,39 g, 97%).

MS (ISP) 376,3 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Procedimiento general D:

25 Preparación de terc-butil ésteres de ácido (4-aril-2-nitro-fenil)-carbámico por acoplamiento directo de Suzuki de terc-butil ésteres de ácido (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico con ácidos arilbóricos



Una mezcla del terc-butil éster del ácido (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico (3,0 mmol), el ácido arilbórico (4,5 mmol) y  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (2 mol%) se sometió a reflujo en 1,4-dioxano (25 mL) y una sol. 2M de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (7,5 mL) [o alternativamente con una sol. 1M de  $\text{NaHCO}_3$  (7,5 mL),  $\text{LiCl}$  (6,0 mmol) y  $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$  (3 mol%) en DME (30 mL); también es posible con  $\text{Et}_3\text{N}$  (9,0 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (3 mol%),  $\text{PPh}_3$  (6 mol%) en DMF (10 mL) a 100 °C] hasta que la ccf indicó una conversión completa del yoduro. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  (25 mL) y el producto se extrajo con éter o EtOAc (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL) y se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La eliminación del solvente dejó un residuo marrón, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con ciclohexano/éter o ciclohexano/EtOAc para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo D1

Terc-butil éster del ácido (2-Dimetilamino-2',3'-difluoro-5-nitro-bifenil-4-il)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (5-dimetilamino-4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico (Ejemplo C2) y ácido 2,3-difluorofenilbórico de acuerdo con el procedimiento general D. Obtenido como un sólido amarillo (3,096 g).

MS (ISN) 392  $[(\text{M}-\text{H})^-]$ .

Ejemplo D2

Terc-butil éster del ácido [2'-Fluoro-5-nitro-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-bifenil-4-il]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [4-yodo-2-nitro-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-carbámico (Ejemplo B4) y ácido 2-fluorofenilbórico de acuerdo con el procedimiento general D. Obtenido como un sólido amarillo (1,39 g).  
MS (ISP) 491 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 73-75 °C.

Ejemplo D3

Terc-butil éster del ácido (2-Cloro-2'-fluoro-5-nitro-bifenil-4-il)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (5-cloro-4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico (Ejemplo B1) (30 g, 75,3 mmol) y ácido 2-fluorofenilbórico (13,82 g, 98,8 mmol) de acuerdo con el procedimiento general D. Obtenido como una goma amarilla (1,39 g).  
MS (ISN) 365,0 [(M-H)<sup>-</sup>].

Procedimiento general E:

Preparación de terc-butil ésteres de ácido (4-aril-2-nitro-fenil)-carbámico por acoplamiento directo de Suzuki de terc-butil ésteres de ácido (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico con bis(pinacolato)diboro y subsiguiente reacción con haluros de arilo

Una mezcla del terc-butil éster del ácido (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico (2,0 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,2 mmol), KOAc (6,0 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (3 mol%) en 1,4-dioxano (25 mL) se agitó a 100 °C hasta que la ccf indicó una conversión completa del yoduro [cf. Tetr. Lett. 1997, 38, 3841-3844]. Tras la adición del haluro de arilo (4,0 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (3 mol%) y sol. 2M de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,5 mL) la

mezcla se agitó a 100 °C hasta que la ccf indicó una conversión completa del intermediario éster bórico. La mezcla se transfirió en un embudo de separación, se añadió H<sub>2</sub>O (30 mL) y el producto se extrajo con éter o EtOAc (3 x 50 mL).

- 5 Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL) y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La eliminación del solvente dejó un residuo marrón, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con ciclohexano/éter o ciclohexano/EtOAc para proporcionar el compuesto del título.

10

**Procedimiento general F:**

Preparación de 5-cloro-2-nitro-4-pirrol-1-il-fenilaminas por condensación de 5-cloro-2-nitro-1,4-fenilendiamina con 2,5-dimetoxitetrahydrofurano

[cf. *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, 25, 1003-1005]:

- 15 Una mezcla del 5-cloro-2-nitro-1,4-fenilenediamina (4,69 g, 25 mmol), el 2,5-dimetoxitetrahydrofurano (26 - 32,5 mmol) en HOAc (150 mL) se agitó a 60-120 °C hasta que la ccf indicó una conversión completa de la fenilenediamina. Tras enfriar a 23 °C, la mezcla se vertió en salmuera (500 mL) y
- 20 se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 mL) y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. La eliminación del solvente dejó un residuo marrón, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con ciclohexano/EtOAc para proporcionar el compuesto
- 25 del título.

**Procedimiento general G:**

Preparación de 2,5-dimetoxidihydrofurano por bromación de furano en MeOH

[cf. *Tetrahedron* **1971**, 27, 1973-1996]:

A una solución de furano (177,5 mmol) en una mezcla de éter anhidro (54 mL) y MeOH abs. (79 mL) mantenido a -35 °C se añadió bromo (10,0 mL, 195 mmol) en MeOH (105 mL) gradual-  
5 mente con agitación. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, saturado con NH<sub>3</sub> gaseoso a pH 8, y se dejó calentar hasta 23 °C. Se vertió en agua helada, se extrajo con éter (3 x 400 mL), se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La  
10 evaporación del solvente dejó un líquido amarillo, que se purificó por destilación al vacío para proporcionar el compuesto del título.

Procedimiento general H:

Preparación de terc-butil ésteres del ácido (4-alquinil-2-nitro-fenil)-carbámico por acoplamiento de Sonogashira de  
15 terc-butil ésteres de ácido (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico con compuestos acetilénicos;

también acoplamiento de Sonogashira de terc-butil ésteres de ácido (4-etinil-2-nitro-fenil)-carbámico con haluros de arilo:

20 Una mezcla del haluro (3,0-4,5 mmol), compuesto acetilénico (3,0-4,5 mmol), Et<sub>3</sub>N (13,5 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (5 mol%) y PPH<sub>3</sub> (2,5 mol%) en THF (12 mL) [puede añadirse DMF (hasta 12 mL) con material muy insoluble] se agitó durante 20 min a 23 °C mientras se purgaba con Argón. Se añadió CuI (1,2  
25 mol %) y la agitación continuó a 60 °C bajo atmósfera de Argón hasta que la ccf indicó una conversión completa del componente menor [cf. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8551]. La mezcla se transfirió en un embudo de separación, se añadió

ácido cítrico al 5% (50 mL) y el producto se extrajo con EtOAc (2 × 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con sol. sat. de NaHCO<sub>3</sub> (50 mL) y salmuera (50 mL), seguido por secado sobre MgSO<sub>4</sub>. La eliminación del solvente dejó un residuo amarillo, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con hexano/EtOAc y/o triturado con hexano o EtOH acuoso para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo H1

10 Terc-butil éster del ácido (5-Hidroximetil-2-nitro-4-feniletinil-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (5-dimetilamino-4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico (Ejemplo C2) (386 mg, 0,97 mmol) y fenilacetileno (149 mg, 1,46 mmol) de acuerdo con el procedimiento general H. Obtenido como un sólido naranja (370 mg).  
MS (EI) 381 (M+); pf 141-149 °C.

Procedimiento general J:

Preparación de terc-butil ésteres de ácido (2-amino-fenil)-carbámico por reducción de terc-butil ésteres de ácido (2-nitro-fenil)-carbámico:

Método a: Hidrogenación Catalítica

Una mezcla del compuesto nitro (1,0 mmol) en MeOH o EtOH y THF (1:1 ca. 20 mL) [o solamente EtOAc para cloruros aromáticos] y 10% de Paladio sobre carbono (20 mg), Raney-Ni (20 mg) o 5% de Platino sobre carbono se agitaron vigorosamente a 23 °C bajo atmósfera de hidrógeno hasta que la ccf indicó una conversión completa. El catalizador se filtró, se lavó

energicamente con MeOH o EtOH y THF (1:1) [o EtOAc], el solvente se eliminó al vacío para proporcionar el compuesto del título, que generalmente fue suficientemente puro para más transformaciones, pero pudo cristalizarse a partir de hexano caliente si fuera necesario

Método b: Reducción con SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O

Una mezcla del compuesto nitro (1,0 mmol) y SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (5,0 mmol) se agitaron en EtOH (30 mL) a 70-80 °C o alternativamente en piridina (3 mL) y DMF (12 mL) a 23 °C bajo atmósfera de Argón hasta que la ccf indicó una conversión completa [cf. *Tetr. Lett.* **1984**, 25, 839]. La mezcla de reacción se llevó a pH 8 por adición de sol. sat. de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc (2 × 100 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La eliminación del solvente dejó un sólido amarillo, que - si fuera necesario - puede purificarse por cromatografía en columna de gel de sílice.

Método c: Reducción con Zn y NH<sub>4</sub>Cl

A una mezcla del compuesto nitro (1,0 mmol) en EtOH/TF/sol. sat. de NH<sub>4</sub>Cl (1:1:1, 30 mL) se añadió polvo de Zinc (3,0 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C bajo atmósfera de Argón hasta que la ccf indicó una conversión completa. La elaboración acuosa como se describe en el método b.

Ejemplo J1

25 Terc-butil éster del ácido (2-Amino-4-cloro-5-dimetilamino-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (4-cloro-5-dimetilamino-2-nitro-fenil)-

carbámico (Ejemplo C1) (2,76 g, 8,74 mmol) por reducción con  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  de acuerdo con el procedimiento general J (método b). Obtenido como un sólido naranja (2,3 g).

MS (ISP) 286  $[(\text{M}+\text{H})^+]$  y 288  $[(\text{M}+2+\text{H})^+]$ ; pf 96-101 °C.

5

#### Ejemplo J2

Terc-butil éster del ácido (2-Amino-5-dimetilamino-4-feniletinil-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (5-dimetilamino-2-nitro-4-feniletinil-fenil)-carbámico (Ejemplo H1) por reducción con  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  de acuerdo con el procedimiento general J (método b). Obtenido como un sólido marrón (1,927 g).

10

MS (ISP) 352  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ .

#### Ejemplo J3

15 Terc-butil éster del ácido (5-Amino-2-dimetilamino-2',3'-difluoro-bifenil-4-il)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-dimetilamino-2',3'-difluoro-5-nitro-bifenil-4-il)-carbámico (Ejemplo D1) por reducción con  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  de acuerdo con el procedimiento general J (método b). Obtenido como un sólido naranja (2,206 g).

20

MS (ISP) 364  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ .

#### Ejemplo J4

25 Terc-butil éster del ácido {2-Amino-4-cloro-5-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-fenil}-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido {4-cloro-5-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-2-nitro-fenil}-carbámico (Ejemplo C3) (3,46 g, 9,62 mmol) por

reducción con  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  de acuerdo con el procedimiento general J (método b). Obtenido como un sólido amarillo (2,25 g).

MS (ISP) 330  $[(\text{M}+\text{H})^+]$  y 332  $[(\text{M}+2+\text{H})^+]$ ; pf 112 °C.

5

#### Ejemplo J5

Terc-butil éster del ácido [5-Amino-2'-fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-bifenil-4-il]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2'-fluoro-5-nitro-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-bifenil-4-il]-carbámico (Ejemplo D2) por hidrogenación con 10 % Pd/C de acuerdo con el procedimiento general J (método a). Obtenido como un sólido gris (1,17 g).

10

MS (ISP) 401  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ .

#### Ejemplo J6

15 Terc-butil éster del ácido (2-Amino-5-dimetilamino-4-trifluorometil-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (5-dimetilamino-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbámico (Ejemplo C4) por hidrogenación con 10 % Pd/C de acuerdo con el procedimiento general J (método a). Obtenido como una sustancia amarilla amorfa (1,34 g).

20

MS (ISP) 320  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ .

#### Ejemplo J7

25 Terc-butil éster del ácido [2-Amino-4-cloro-5-(etil-metil-amino)-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [4-cloro-5-(etil-metil-amino)-2-nitro-fenil]-carbámico (Ejemplo C5) (3,0 g, 9,09 mmol) por reduc-



ción con  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  de acuerdo con el procedimiento general J (método b). Obtenido como un sólido marrón pálido (2,64 g).

MS (ISP) 300,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 81 °C.

5

#### Ejemplo J8

Terc-butil éster del ácido [2-Amino-4-cloro-5-(metil-propil-amino)-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [4-cloro-5-(metil-propil-amino)-2-nitro-fenil]-carbámico (Ejemplo C6) (3,15 g, 9,16 mmol) por reducción con  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  de acuerdo con el procedimiento general J (método b). Obtenido como un sólido marrón pálido (2,58 g).

MS (ISP) 314,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 92 °C.

15

#### Ejemplo J9

Terc-butil éster del ácido [2-Amino-4-cloro-5-(dietil-amino)-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [4-cloro-5-(dietil-amino)-2-nitro-fenil]-carbámico (Ejemplo C7) (2,25 g, 6,54 mmol) por reducción con  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  de acuerdo con el procedimiento general J (método b). Obtenido como un sólido naranja (1,55 g).

MS (ISP) 314,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 110 °C.

#### Ejemplo J10

25 Terc-butil éster del ácido (2-Amino-4-cloro-5-pirrolidin-1-il-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (4-cloro-2-nitro-5-pirrolidin-1-il-fenil)-

carbámico (Ejemplo C8) por reducción con  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  de acuerdo con el procedimiento general J (método b). Obtenido como un sólido rojo (4,80 g).

MS (ISP) 312  $[(\text{M}+\text{H})^+]$  y 314  $[(\text{M}+2+\text{H})^+]$ ; pf 136-138 °C.

5

#### Ejemplo J11

Terc-butil éster del ácido [2-Amino-4-cloro-5-(ciclopropil-metil-amino)-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [4-cloro-5-(ciclopropil-metil-amino)-2-nitro-fenil]-carbámico (Ejemplo C9) (3,2 g, 9,36 mmol) por reducción con  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  de acuerdo con el procedimiento general J (método b). Obtenido como un sólido marrón (2,00 g).

MS (ISP) 312  $[(\text{M}+\text{H})^+]$  y 314  $[(\text{M}+2+\text{H})^+]$ .

15

#### Ejemplo J12

Terc-butil éster del ácido (2-Amino-5-pirrolidin-1-il-4-trifluorometil-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-nitro-5-pirrolidin-1-il-4-trifluorometil-fenil)-carbámico (Ejemplo C10) (7,35 g, 19,75 mmol) por hidrogenación con 10 % Pd/C de acuerdo con el procedimiento general J (método a). Obtenido como un sólido naranja claro (6,75 g).

MS (ISP) 346  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ ; pf 101-103 °C.

25

#### Ejemplo J13

Terc-butil éster del ácido (2-Amino-5-dimetilamino-4-fluoro-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil

éster del ácido (5-dimetilamino-4-fluoro-2-nitro-fenil)-carbámico (Ejemplo C11) (4,88 g, 16 mmol) por hidrogenación con 10 % Pd/C de acuerdo con el procedimiento general J (método a). Obtenido como un sólido verde (4,55 g).

5 MS (ISP) 270 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 120-123 °C.

Ejemplo J14

Terc-butil éster del ácido (2-Amino-4-cloro-5-piperidin-1-il-fenil)-carbámico

10 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (4-cloro-2-nitro-5-piperidin-1-il-fenil)-carbámico (Ejemplo C12) por reducción con SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O de acuerdo con el procedimiento general J (método b). Obtenido como un sólido marrón pálido (747 mg).

MS (ISP) 326 [(M+H)<sup>+</sup>] y 328 [(M+2+H)<sup>+</sup>]; pf 149-151 °C.

15 Ejemplo J15

Terc-butil éster del ácido (2-Amino-4-fluoro-5-pirrolidin-1-il-fenil)-carbámico

20 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (4-fluoro-2-nitro-5-pirrolidin-1-il-fenil)-carbámico (Ejemplo C13) (6,37 g, 20 mmol) por hidrogenación con 10 % Pd/C de acuerdo con el procedimiento general J (método a). Obtenido como un sólido gris (5,92 g).

MS (ISP) 296 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 75-76 °C.

Ejemplo J16

25 Terc-butil éster del ácido (2-Amino-5-azetidin-1-il-4-cloro-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (5-azetidin-1-il-4-cloro-2-nitro-fenil)-

carbámico (Ejemplo C14) por hidrogenación con 5 % Pt/C de acuerdo con el procedimiento general J (método a). Obtenido como un sólido blanco (3,664 g).

MS (ISP) 298 [(M+H)<sup>+</sup>] y 300 [(M+2+H)<sup>+</sup>]; pf 176-179 °C.

5

Ejemplo J17

Terc-butil éster del ácido (2-Amino-5-azetidin-1-il-4-trifluorometil-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de (5-azetidin-1-il-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbámico terc-butil

10

éster del ácido (Ejemplo C15) por hidrogenación con 5 % Pt/C de acuerdo con el procedimiento general J (método a). Obtenido como un sólido blanco (5,173 g).

MS (ISP) 332 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 166-167 °C.

Ejemplo J18

15

Terc-butil éster del ácido [2-Amino-5-(ciclopropilmetil-metil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [5-(ciclopropilmetil-metil-amino)-2-nitro-4-trifluorometil-fenil]-carbámico (Ejemplo C16) (5,66 g,

20

14,5 mmol) por reducción con SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O de acuerdo con el procedimiento general J (método b). Obtenido como un sólido amarillo (4,7 g).

MS (ISP) 360 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 56 °C.

Ejemplo J19

25

Terc-butil éster del ácido [2-Amino-5-(ciclopropil-metil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [5-(ciclopropil-metil-amino)-2-nitro-4-

trifluorometil-fenil]-carbámico (Ejemplo C17) (3,74 g, 9,96 mmol) por reducción con  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  de acuerdo con el procedimiento general J (método b). Obtenido como un semisólido naranja (2,00 g).

5 MS (ISP) 346,4 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo J20

Terc-butil éster del ácido (5-Amino-2-dimetilamino-2'-fluoro-bifenil-4-il)-carbámico

10 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-dimetilamino-2'-fluoro-5-nitro-bifenil-4-il)-carbámico (Ejemplo C18) (4,54 g, 12,1 mmol) por hidrogenación con 10 % Pd/C de acuerdo con el procedimiento general J (método a). Obtenido como un sólido marrón claro (3,324 g).

15 MS (ISP) 346,4 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo J21

Terc-butil éster del ácido [2-Amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico

20 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2-nitro-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico (Ejemplo B7) por hidrogenación con 5 % Pt/C de acuerdo con el procedimiento general J (método a). Obtenido como un sólido amarillo (17,374 g).

MS (ISP) 375 [(M+H)<sup>+</sup>].

25

Ejemplo J22

Terc-butil éster del ácido (2-Amino-5-dimetilamino-4-metil-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil

-68-

éster del ácido (5-dimetilamino-4-metil-2-nitro-fenil)-carbámico (Ejemplo C19) (3,22 g, 10,9 mmol) por hidrogenación con 10% Pd/C de acuerdo con el procedimiento general J (método a). Obtenido como un sólido gris (2,05 g, 58%).

5 MS (ISP) 266,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 78 °C.

#### Ejemplo J23

Terc-butil éster del ácido (2-Amino-4-ciano-5-dimetilamino-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (4-ciano-5-dimetilamino-2-nitro-fenil)-carbámico (Ejemplo C20) (3,9 g, 12,7 mmol) por reducción con SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O de acuerdo con el procedimiento general J (método b). Obtenido como un sólido marrón pálido (2,05 g, 58%).

15 MS (ISP) 277,2 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 120 °C.

#### Ejemplo J24

Terc-butil éster del ácido [2-Amino-4-metil-5-(metil-propil-amino)-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [4-metil-5-(metil-propil-amino)-2-nitro-fenil]-carbámico (Ejemplo C21) (3,59 g, 11,1 mmol) por hidrogenación con 10% Pd/C de acuerdo con el procedimiento general J (método a). Obtenido como un sólido púrpura (3,23 g, 99%).

25 MS (ISP) 294,4 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo J25

Terc-butil éster del ácido [2-Amino-5-(etil-metil-amino)-4-metil-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [5-(etil-metil-amino)-4-metil-2-nitro-fenil]-carbámico (Ejemplo C22) (3,28 g, 10,6 mmol) por hidrogenación con 10% Pd/C de acuerdo con el procedimiento general J (método a). Obtenido como un sólido púrpura (2,94 g, 99%).

MS (ISP) 280,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo J26

10 Terc-butil éster del ácido [2-Amino-4-cloro-5-(isopropil-metil-amino)-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [4-cloro-5-(isopropil-metil-amino)-2-nitro-fenil]-carbámico (Ejemplo C23) (4,07 g, 11,8 mmol) por reducción con SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O de acuerdo con el procedimiento general J (método b). Obtenido como un sólido marrón pálido (3,08 g, 83%).

MS (ISP) 314,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 116 °C.

#### Ejemplo J27

20 Terc-butil éster del ácido [2-Amino-4-cloro-5-(isobutil-metil-amino)-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [4-cloro-5-(isobutil-metil-amino)-2-nitro-fenil]-carbámico (Ejemplo C24) (5,55 g, 15,5 mmol) por reducción con SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O de acuerdo con el procedimiento general J (método b). Obtenido como un sólido marrón pálido (3,98 g, 78%).

MS (ISP) 328,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo J28

Terc-butil éster del ácido (2-Amino-4-ciano-5-pirrolidin-1-il-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (4-ciano-2-nitro-5-pirrolidin-1-il-fenil)-carbámico (Ejemplo C25) (1,82 g, 5,48 mmol) por reducción con  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  de acuerdo con el procedimiento general J (método b). Obtenido como un sólido marrón pálido (1,27 g, 77%).

MS (ISP) 303,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

10

Ejemplo J29

Terc-butil éster del ácido [2-Amino-4-ciano-5-(metil-propil-amino)-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [4-ciano-5-(metil-propil-amino)-2-nitro-fenil]-carbámico (Ejemplo C26) (1,64 g, 4,90 mmol) por reducción con  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  de acuerdo con el procedimiento general J (método b). Obtenido como un aceite rojo oscuro (1,24 g, 83%).

MS (ISP) 305,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

20

Ejemplo J30

Terc-butil éster del ácido (2-Amino-4-ciano-5-dietilamino-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (4-ciano-5-dietilamino-2-nitro-fenil)-carbámico (Ejemplo C27) (1,66 g, 4,96 mmol) por reducción con  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  de acuerdo con el procedimiento general J (método b). Obtenido como un sólido blanco apagado (1,38 g, 91%).

25



-71-

MS (ISP) 305,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 151 °C.

Ejemplo J31

Terc-butil éster del ácido [2-Amino-4-ciano-5-(isopropil-metil-amino)-fenil]-carbámico

- 5 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [4-ciano-5-(isopropil-metil-amino)-2-nitro-fenil]-carbámico (Ejemplo C28) (1,73 g, 5,17 mmol) por reducción con SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O de acuerdo con el procedimiento general J (método b). Obtenido como un sólido blanco apagado
- 10 (1,56 g, 99%).

MS (ISP) 305,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 77 °C.

Ejemplo J32

Terc-butil éster del ácido [2-Amino-4-ciano-5-(isobutil-metil-amino)-fenil]-carbámico

- 15 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [4-ciano-5-(isobutil-metil-amino)-2-nitro-fenil]-carbámico (Ejemplo C29) (1,76 g, 5,05 mmol) por reducción con SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O de acuerdo con el procedimiento general J (método b). Obtenido como un sólido marrón claro
- 20 (1,55 g, 96%).

MS (ISP) 319,5 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 88 °C.

Ejemplo J33

Terc-butil éster del ácido (2-Amino-4-ciano-5-piperidin-1-il-fenil)-carbámico

- 25 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (4-ciano-2-nitro-5-piperidin-1-il-fenil)-carbámico (Ejemplo C30) (2,08 g, 5,71 mmol) por reducción con SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O de acuerdo con el procedimiento general J

(método b). Obtenido como un sólido blanco apagado (1,67 g, 99%).

MS (ISP) 317,2 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 86 °C.

Ejemplo J34

5 Terc-butil éster del ácido (2-Amino-4-cloro-5-isobutilamino-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (4-cloro-5-isobutilamino-2-nitro-fenil)-carbámico (Ejemplo C31) (1,93 g, 5,61 mmol) por reducción  
10 con SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O de acuerdo con el procedimiento general J (método b). Obtenido como un sólido marrón (1,30 g, 74%).

MS (ISP) 314,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo J35

15 Terc-butil éster del ácido [2-Amino-5-(metil-propil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [5-(metil-propil-amino)-2-nitro-4-trifluorometil-fenil]-carbámico (Ejemplo C32) (3,78 g, 10,0 mmol) por hidrogenación con 10% Pd/C de acuerdo con el procedimiento general J (método a). Obtenido como un aceite  
20 rojo (3,40 g, 98%).

MS (ISP) 248,4 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo J36

25 Terc-butil éster del ácido [2-Amino-5-(isobutil-metil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [5-(isobutil-metil-amino)-2-nitro-4-trifluorometil-fenil]-carbámico (Ejemplo C33) (3,88 g, 9,91

mmol) por hidrogenación con 10% Pd/C de acuerdo con el procedimiento general J (método a). Obtenido como un aceite naranja (2,70 g, 75%).

MS (ISP) 362,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

5 Ejemplo J37

Terc-butil éster del ácido [2-Amino-5-(isopropil-metil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [5-(isopropil-metil-amino)-2-nitro-4-  
10 trifluorometil-fenil]-carbámico (Ejemplo C34) (2,98 g, 7,90 mmol) por hidrogenación con 10% Pd/C de acuerdo con el procedimiento general J (método a). Obtenido como un aceite naranja (2,42 g, 88%).

MS (ISP) 348,5 [(M+H)<sup>+</sup>].

15 Ejemplo J38

Terc-butil éster del ácido [2-Amino-5-(isobutil-metil-amino)-4-metil-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [5-(isobutil-metil-amino)-4-metil-2-nitro-  
20 fenil]-carbámico (Ejemplo C35) (1,48 g, 4,39 mmol) por hidrogenación con 10% Pd/C de acuerdo con el procedimiento general J (método a). Obtenido como un sólido blanco (1,08 g, 80%).

MS (ISP) 308,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 71 °C.

25 Ejemplo J39

Terc-butil éster del ácido (2-Amino-4-metil-5-pirrolidin-1-il-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil

éster del ácido (4-metil-2-nitro-5-pirrolidin-1-il-fenil)-carbámico (Ejemplo C36) (3,27 g, 10,2 mmol) por hidrogenación con 10% Pd/C de acuerdo con el procedimiento general J (método a). Obtenido como un sólido marrón pálido (2,48 g, 83%).

MS (ISP) 292,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 115 °C.

#### Ejemplo J40

Terc-butil éster del ácido (2-Amino-4-cloro-5-isopropilamino-fenil)-carbámico

- 10 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (4-cloro-5-isopropilamino-2-nitro-fenil)-carbámico (Ejemplo C37) (3,75 g, 11,3 mmol) por reducción con SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O de acuerdo con el procedimiento general J (método b). Obtenido como un sólido marrón (2,90 g, 86%).
- 15 MS (ISP) 303,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo J41

Terc-butil éster del ácido [2-Amino-5-(isobutil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico

- 20 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [5-(isobutil-amino)-2-nitro-4-trifluorometil-fenil]-carbámico (Ejemplo C38) (5,28 g, 13,99 mmol) por hidrogenación con 10% Pd/C de acuerdo con el procedimiento general J (método a). Obtenido como un sólido amarillo pálido (3,69 g, 76%).
- 25 MS (ISP) 348,5 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 141 °C.

Los siguientes ejemplos se refieren a la preparación de los etil o terc-butil 3-aril-3-oxo-propionatos (fórmula general IVa), que sirven como bloques de construcción en la síntesis

sis de los compuestos diana (Esquema Sintético H):

**Procedimiento general K**

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

- 5 Los etil o terc-butil 3-aril-3-oxo-propionatos se prepararon a partir de los aril ácido cloruros y etil o terc-butil malonato sal potásica [CAS-no. 6148-64-7 y 75486-33-8] con  $\text{Et}_3\text{N}$  y  $\text{MgCl}_2$  en  $\text{CH}_3\text{CN}$  a  $0^\circ\text{C}$  a  $23^\circ\text{C}$  de acuerdo al *Synthesis* **1993**, 290. Si el ácido aril carboxílico libre empleado en
- 10 esta reacción, se activó por tratamiento con etil cloroformato y  $\text{Et}_3\text{N}$  en  $\text{TF}/\text{CH}_3\text{CN}$  a  $0^\circ\text{C}$  antes a la reacción con la sal de malonato.

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

- 15 Los terc-butil 3-aril-3-oxo-propionatos se prepararon alternativamente a partir de ésteres de metilo o etil arilo por tratamiento con acetato de terc-butil litio [preparado por tratamiento de acetato de terc-butilo con litio diisopropilamida en THF a  $-78^\circ\text{C}$ ] en presencia de terc-butóxido de litio de acuerdo con *Synthesis* **1985**, 45. Si el producto
- 20 contiene material de partida residual tras la elaboración, este puede eliminarse por saponificación selectiva con  $\text{LiOH}$  en  $\text{TF}/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$  a  $23^\circ\text{C}$ .

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

- 25 Los ácidos 3-aril-3-oxo-propiónicos se prepararon a partir de los cloruros ácidos de arilo y bis(trimetilsilil)-malonato con  $\text{Et}_3\text{N}$  y  $\text{LiBr}$  en  $\text{CH}_3\text{CN}$  a  $0^\circ\text{C}$  de acuerdo a *Synth. Commun.* 1985, 15, 1039 (método c1) o con  $n\text{-BuLi}$  en éter a -

60 °C a 0 °C de acuerdo al *Synthesis* 1979, 787 (método c2).

Ejemplo K1

Éster etílico del ácido 3-Oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-propiónico

- 5 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 3-[1,2,3]triazol-1-il-benzoico, preparado por reflujo de 3-azidobenzoato de metilo [CAS-No. 93066-93-4] en trimetilsilil-acetileno, seguido por saponificación con NaOH acuoso en EtOH en reflujo] por activación con etil cloroformato/Et<sub>3</sub>N y reacción con sal potásica de malonato de etilo con
- 10 Et<sub>3</sub>N y MgCl<sub>2</sub> en CH<sub>3</sub>CN de acuerdo al procedimiento general K (método a). Obtenido como un sólido amarillo claro (2,22 g).

MS (EI) 259 (M<sup>+</sup>); pf 72-74 °C.

15

Ejemplo K2

Terc-butil éster del ácido 3-(3-Ciano-fenil)-3-oxo-propiónico

- El compuesto del título se preparó a partir de 3-cianobenzoato de metilo [CAS-No. 13531-48-1] por tratamiento con terc-butil acetato de litio de acuerdo al procedimiento general K (método b). Obtenido como un semisólido aceitoso marrón claro.
- 20

MS (EI) 245 (M<sup>+</sup>).

Ejemplo K3

- 25 Terc-butil éster del ácido 3-(2-Ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propiónico

El compuesto del título se preparó a partir de éster etílico del ácido 2-ciano-isonicotínico [CAS-No. 58481-14-4] por

tratamiento con terc-butil acetato de litio de acuerdo al procedimiento general K (método b). Obtenido como un sólido marrón claro (7,70 g).

MS (ISN) 245 [(M-H)<sup>-</sup>].

5

#### Ejemplo K4

Terc-butil éster del ácido 3-[3-(3-Metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propiónico

El compuesto del título se preparó 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<sub>3</sub>N y cantidad cat. de piridina en CHCl<sub>3</sub> a 50 °C de acuerdo con *Tetrahedron* **1984**, 40, 2985-2988] por tratamiento con terc-butil acetato de litio de acuerdo al procedimiento general K (método b). Obtenido como un sólido amarillo (2,54 g).

MS (ISP) 302 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 50-56 °C.

#### Ejemplo K5

Terc-butil éster del ácido (RS)-3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propiónico

El compuesto del título se preparó a partir de éster metílico del ácido (RS)-3-[5-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-benzoico [preparado por las siguientes secuencias: i.) 3-azidobenzoato de metilo [CAS-No. 93066-93-4] (15,55 g, 88 mmol) y (RS)-terc-butil-dimetil-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-prop-1-inil]-silano [CAS-No. 135294-85-8] (33,50 g, 132 mmol) se calentaron hasta 60 °C durante 10 días; ii.) El material obtenido (48,2 g, ca. 88 mmol) se agitó en TBAF (300 mL, 1M en THF) a 70 °C durante

-78-

6 días y subsecuentemente a reflujo en HCl 1N (400 mL) durante 2 h; iii.) El material obtenido (16,15 g, 74 mmol) se agitó en MeOH (400 mL) y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (30 mL) a 23 °C durante 11 días. iv.) Parte del material obtenido (4,60 g, 19,7 mmol) reaccionó con 3,4-dihidro-2H-pirano (2,67 mL, 29,5 mmol) y cantidad cat. de p-TsOH·H<sub>2</sub>O en DCM (38 mL) a 23 °C durante 20 h.] (6,20 g, 19,5 mmol) por tratamiento con terc-butil acetato de litio de acuerdo al procedimiento general K (método b). Obtenido como un aceite amarillo (8,47 g).  
MS (ISP) 402 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo K6

#### Terc-butil éster del ácido 3-[2-(3-Metil-isoxazol-5-il)-piridin-4-il]-3-oxo-propiónico

El compuesto del título se preparó a partir de éster metílico del ácido 2-(3-metil-isoxazol-5-il)-isonicotínico [preparado por i.) reacción de éster metílico del ácido 2-yodo-isonicotínico [CAS-No. 134579-47-8] con trimetilsilil-acetileno de acuerdo al procedimiento general H; ii.) desililación por reacción con cat. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en MeOH a 0 °C durante 4 h; iii.) cicloadición con una mezcla de NCS, acetaldoxima, Et<sub>3</sub>N y cantidad cat. de piridina en CHCl<sub>3</sub> a 50 °C de acuerdo con *Tetrahedron* **1984**, 40, 2985-2988] por tratamiento con terc-butil acetato de litio de acuerdo al procedimiento general K (método b). Obtenido como un sólido marrón (5,17 g).

MS (EI) 302 (M<sup>+</sup>); pf 59-67 °C.

#### Ejemplo K7



Terc-butil éster del ácido 3-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-oxo-propiónico

- El compuesto del título se preparó a partir de éster metílico del ácido 3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-benzoico [preparado por i.) reacción de 1-(3-bromo-fenil)-3-dimetilamino-propenona [CAS-No. 163852-04-8] con metilhidrazina en EtOH a 23 °C durante 2,5 días; ii.) separación cromatográfica de los isómeros obtenidos; iii.) tratamiento del isómero limpio con n-BuLi en THF a -78 °C durante 1 h, seguido por enfriamiento con una corriente de CO<sub>2</sub> y subsiguiente esterificación con MeOH y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. a 23 °C durante 48 h.] por tratamiento con terc-butil acetato de litio de acuerdo al procedimiento general K (método b). Obtenido como un aceite amarillo (5,96 g).
- MS (EI) 300 (M<sup>+</sup>).

Ejemplo K8

Terc-butil éster del ácido 3-[3-(5-Dimetilaminometil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-3-oxo-propiónico

- El compuesto del título se preparó a partir de éster metílico del ácido 3-(5-dimetilaminometil-[1,2,3]triazol-1-il)-benzoico [preparado a partir de 3-azidobenzoatos de metilo siguiendo los pasos sintéticos i.) a iii.) como se describe en la preparación del Ejemplo K5 y reaccionando el producto obtenido con SOCl<sub>2</sub> en THF a 0 a 23 °C durante 1 h, seguido por adición de dimetilamina (7,9 M en H<sub>2</sub>O) y agitación de 23 a 70 °C durante 1 h.] (2,14 g, 8,22 mmol) por tratamiento con terc-butil acetato de litio de acuerdo al procedimiento general K (método b). Obtenido como un aceite amarillo

(2,90 g).

MS (ISP) 345 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo K9

Terc-butil éster del ácido 3-[3-(3-Metoximetil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propiónico

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(3-metoximetil-isoxazol-5-il)-benzoato de metilo [preparado por reacción de 3-etinilbenzoato de etilo [CAS-No. 178742-95-5] con una mezcla de NCS, 2-metoxiacetaldoxima [CAS-No. 71494-93-4], Et<sub>3</sub>N y cantidad cat. de piridina en CHCl<sub>3</sub> a 50 °C de acuerdo a *Tetrahedron* **1984**, 40, 2985-2988] por tratamiento con terc-butil acetato de litio de acuerdo al procedimiento general K (método b). Obtenido como un líquido amarillo claro (1,548 g).

MS (EI) 331 (M<sup>+</sup>).

#### Ejemplo K10

Terc-butil éster del ácido (RS)-3-Oxo-3-[3-[4-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-tiazol-2-il]-fenil]-propiónico

El compuesto del título se preparó a partir de éster metílico del ácido (RS)-3-[4-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-tiazol-2-il]-benzoico [preparado por las siguientes secuencias: i.) Una mezcla de éster metílico del ácido 3-tiocarbamoil-benzoico [CAS-No. 106748-27-0] (7,8 g), 1,3-dicloro-2-propanona (8,4 g) y bicarbonato sódico (8,4 g) en 1,4-dioxano (180 mL) se calentó a 60 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a 20 °C y se añadió a una solución agitada de metóxido sódico (5,4 g) en metanol (200 mL). La agitación fue continua durante 0,5 h. La mezcla se

vertió en HCl 2N enfriado (200 mL) y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío. El residuo se cristalizó a partir de diclorometano/hexano para proporcionar éster metílico del ácido 3-(4-hidroximetiltiazol-2-il)-benzoico (7,5 g) como cristales marrón claro, 115-117 °C. ii.) Una mezcla de este material (7,5 g), dihidropirano (4,1 mL) y ácido p-toluenosulfónico hidrato (0,19 g) en acetato de etil (50 mL) se agitó a 20 °C durante 1 h. La solución se diluyó con acetato de etilo, lavado con una solución de bicarbonato sódico al 5% y con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío. El aceite residual se purificó por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo /hexano (1 : 2) como eluyente para proporcionar éster metílico del ácido (RS)-3-[4-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-tiazol-2-il]-benzoico (9,6 g) como un aceite amarillo pálido.] (3,5 g, 11 mmol) por tratamiento con terc-butyl acetato de litio de acuerdo al procedimiento general K (método b). Obtenido como un aceite amarillo pálido (3,8 g). MS (ISP) 418,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo K11

Terc-butyl éster del ácido (RS)-3-Oxo-3-{3-[4-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-oxazol-2-il]-fenil}-propiónico

El compuesto del título se preparó a partir de éster metílico del ácido (RS)-3-[4-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-oxazol-2-il]-benzoico [preparado por las siguientes secuencias: i.) Una mezcla de éster metílico del ácido 3-

carbamoil-benzoico [CAS-No. 106748-24-7] (17,9 g) y 1,3-dicloro-2-propanona (14,0 g) se calentó a 140 °C durante 1,5 h. La mezcla se enfrió a 20 °C y se añadió cuidadosamente ácido sulfúrico conc. (12 mL). La mezcla se agitó  
5 durante 10 min. y luego se vertió en agua helada. El producto se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío. El residuo se cromatografió en gel de sílice usando acetato de etilo/hexano (1:1) como eluyente para  
10 proporcionar éster metílico del ácido 3-(4-clorometiloxazol-2-il)-benzoico (11,8 g) como un aceite amarillo pálido. MS (ISP) 252,2 [(M+H)<sup>+</sup>]. ii.) Una solución de este material (7,6 g) e hidróxido de litio monohidrato (5,0 g) en DMSO (30 mL) se calentó a 60 °C durante 7 h. La mezcla  
15 de reacción se vertió en hielo y la mezcla se extrajo con dietil éter. La fase acuosa se acidificó a pH 1 por la adición de HCl 6N y el precipitado formado se recogió por filtración y se cristalizó a partir de diclorometano/hexano. Los cristales amarillo pálido (5,5 g) se disolvieron en  
20 DMSO (25 mL), y tras la adición de N,N,N',N'-tetrametilguanidina (4,4 mL) y yoduro de metilo (2,2 mL), la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. Se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó sucesivamente con agua, HCl 1N y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se eva-  
25 poró al vacío. El residuo se cromatografió en gel de sílice usando acetato de etilo/hexano (1:1) como eluyente y el producto purificado se cristalizó a partir de dietil éter/hexano para proporcionar éster metílico del ácido 3-

(4-hidroximetil-oxazol-2-il)-benzoico (2,1 g) como cristales blancos, pf 118-119 °C. iii.) Una mezcla de este material (2,1 g), dihidropirano (1,2 mL) y ácido p-toluenosulfónico hidrato (0,1 g) en acetato de etilo (15 mL) se agitó a 20 °C durante 1 h. La solución se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución de bicarbonato sódico al 5% y con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío. El aceite residual se purificó por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo/hexano (1 : 2) como eluyente para proporcionar éster metílico del ácido (RS)-3-[4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-oxazol-2-il]-benzoico (3,5 g) como un aceite amarillo pálido.] (3,5 g, 11 mmol)' por tratamiento con terc-butil acetato de litio de acuerdo al procedimiento general K (método b). Obtenido como un aceite amarillo pálido (3,8 g).

MS (ISP) 402,5 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo K12

Terc-butil éster del ácido (RS)-3-Oxo-3-{3-[3-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-5-il]-fenil}-propiónico

El compuesto del título se preparó a partir de éster metílico del ácido (RS)-3-[3-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-5-il]-benzoico [preparado por las siguientes secuencias: i.) éster etílico del ácido 4-(3-bromo-fenil)-2,4-dioxo-butírico [CAS-No. 151646-31-0] (7,55 g, 23 mmol) e hidrocloreuro de hidroxilamina (4,74 g, 68 mmol) se sometieron a reflujo en EtOH durante 1 h; ii.) El éster obtenido (5,94 g, 20 mmol) se redujo con LiAlH<sub>4</sub> (761 mg, 20 mmol)

en THF a  $-10^{\circ}\text{C}$  durante 1 h; iii.) El alcohol obtenido (4,90 g, 19 mmol) reaccionó con 3,4-dihidro-2H-pirano y una cantidad cat. p-TsOH $\cdot$ H<sub>2</sub>O en DCM a  $23^{\circ}\text{C}$  durante 20 h. iv.) El TP-éter obtenido (5,24 g, 15 mmol) se trató con n-BuLi a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 45 min, seguido por una corriente de CO<sub>2</sub>. v.) El obtenido en bruto ácido se agitó en MeOH (90 mL) y conc. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (6,5 mL) a  $50^{\circ}\text{C}$  durante 12 h. vi.) El obtenido material (2,01 g, 8,62 mmol) reaccionó con 3,4-dihidro-2H-pirano (1,17 mL, 12,9 mmol) y cantidad cat. p-TsOH $\cdot$ H<sub>2</sub>O en DCM (17 mL) a  $23^{\circ}\text{C}$  durante 5 h.] (2,44 g, 7,7 mmol) por tratamiento con terc-butil acetato de litio de acuerdo al procedimiento general K (método b). Obtenido como un aceite amarilllo (3,06 g).

MS (ISP) 402 [(M+H)<sup>+</sup>].

15

Ejemplo K13

Terc-butil éster del ácido (RS)-3-{3-[3-Metil-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-5-il]-fenil}-3-oxo-propiónico

20

25

El compuesto del título se preparó a partir de éster metílico del ácido (RS)-3-[3-metil-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-5-il]-benzoico [preparado por las siguientes secuencias: i.) éster etílico del ácido (3-bromo-fenil)-3-oxo-propiónico [CAS-No. 21575-91-7], pirrolidina y TMSOTHF en benceno se sometieron a reflujo durante 16 h (Org. Synth. 53, 59); ii.) El obtenido éster etílico del ácido 3-(3-bromo-fenil)-3-pirrolidin-1-il-acrílico reaccionó con nitroetano, POCl<sub>3</sub> y Et<sub>3</sub>N a  $23^{\circ}\text{C}$ ; iii.) El éster etílico del ácido 5-(3-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-

carboxílico obtenido se redujo con  $\text{LiAlH}_4$  en THF a  $-10^\circ\text{C}$  durante 1 h iv.) El [5-(3-bromo-fenil)-3-metil-isoxazol-4-il]-metanol obtenido reaccionó con 3,4-dihidro-2H-piran y cantidad cat. de  $\text{p-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  en DCM a  $23^\circ\text{C}$  durante 20 h. 5 iv.) El TP-éter obtenido se trató con  $n\text{-BuLi}$  a  $-78^\circ\text{C}$  durante 45 min, seguido por una corriente de  $\text{CO}_2$ . v.) El obtenido en bruto ácido se agitó en MeOH y conc.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  a  $50^\circ\text{C}$  durante 18 h. vi.) El obtenido 3-(4-hidroximetil-3-metil-isoxazol-5-il)-benzoico éster metílico del ácido reaccionó 10 con 3,4-dihidro-2H-piran y cantidad cat.  $\text{p-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  en DCM a  $23^\circ\text{C}$  durante 1 h.] por tratamiento con terc-butil acetato de litio de acuerdo al procedimiento general K (método b). Obtenido como un aceite amarillo claro (972 mg). MS (EI) 416  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ .

15

Ejemplo K14

Terc-butil éster del ácido (RS)-3-{3-[2-Metil-5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-2H-pirazol-3-il]-fenil}-3-oxo-propiónico

El compuesto del título se preparó a partir de éster metílico del ácido (RS)-3-[2-metil-5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-2H-pirazol-3-il]-benzoico [preparado por las siguientes secuencias: i.) éster etílico del ácido 4-(3-bromo-fenil)-2,4-dioxo-butírico [CAS-No. 151646-31-0] (6,135 g, 21 mmol),  $\text{MeNHNH}_2$  (1,296 mL, 25 mmol) y  $\text{HCl}$  (4M en 25 dioxano, 6,25 mL, 25 mol) en EtOH (35 mL) se sometieron a reflujo durante 1,5 h; ii.) El éster etílico del ácido 5-(3-bromo-fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico obtenido (7,02 g, 22,7 mmol) se redujo con  $\text{LiAlH}_4$  (862 mg, 22,7 mmol)

en THF (60 mL) a  $-10^{\circ}\text{C}$  durante 1 h; iii.) El [5-(3-bromo-fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]-metanol obtenido (6,34 g, 24 mmol) reaccionó con 3,4-dihidro-2H-piran (3,25 mL, 36 mmol) y cantidad cat. de p-TsOH $\cdot$ H<sub>2</sub>O en DCM (50 mL) a  $23^{\circ}\text{C}$  durante 23 h. iv.) El (RS)-[5-(3-bromo-fenil)-1-metil-3-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-1H-pirazol obtenido (8,64 g, 25 mmol) se trató con n-BuLi a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 45 min, seguido por una corriente de CO<sub>2</sub>. v.) El ácido en bruto obtenido se agitó en MeOH (90 mL) y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (6,5 mL) a  $50^{\circ}\text{C}$  durante 5 h. vi.) El éster metílico del ácido 3-(5-hidroximetil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-benzoico obtenido (3,41 g, 13,85 mmol) reaccionó con 3,4-dihidro-2H-pirano (1,75 mL, 20,77 mmol) y cantidad cat. de p-TsOH $\cdot$ H<sub>2</sub>O en DCM (28 mL) a  $23^{\circ}\text{C}$  durante 18 h.] (3,93 g, 11,9 mmol) por tratamiento con terc-butil acetato de litio de acuerdo al procedimiento general K (método b). Obtenido como un aceite amarillo (4,90 g).  
MS (ISP) 415 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo K15

#### 20 Terc-butil éster del ácido (RS)-3-Oxo-3-(3-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-3-il]-fenil)-propiónico

El compuesto del título se preparó a partir de éster metílico del ácido (RS)-3-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-3-il]-benzoico [preparado a partir de éster metílico del ácido (Z)-3-(hidroxiimino-metil)-benzoico [CAS-No. 91186-80-0] por tratamiento con NCS, cantidad cat. de piridina en CHCl<sub>3</sub> seguido por adición de (RS)-tetrahydro-2-(2-propiniloxy)-2H-pirano y adición lenta de Et<sub>3</sub>N en CHCl<sub>3</sub> a  $23^{\circ}\text{C}$



-87-

°C.] por tratamiento con terc-butil acetato de litio de acuerdo al procedimiento general K (método b). Obtenido como un aceite amarillo (3,00 g).

MS (ISN) 400,5 [(M-H)<sup>+</sup>].

5

Ejemplo K16

Terc-butil éster del ácido 3-Oxo-3-(3-pirazol-1-il-fenil)-propiónico

El compuesto del título se preparó a partir de éster metílico del ácido 3-pirazol-1-il-benzoico [CAS-No. 168618-35-7] por tratamiento con terc-butil acetato de litio de acuerdo al procedimiento general K (método b). Obtenido como un aceite amarillo (5,00 g).

MS (EI) 286 (M<sup>+</sup>).

Ejemplo K17

15 Terc-butil éster del ácido (RS)-3-Oxo-3-{3-[4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-pirazol-1-il]-fenil}-propiónico

El compuesto del título se preparó a partir de éster metílico del ácido (RS)-3-[4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-pirazol-1-il]-benzoico [preparado por las siguientes secuencias: i.) Una mezcla de éster metílico del ácido 3-hidrazino-benzoico hidrocioruro [CAS-No. 167626-26-8] (15,14 g, 75 mmol), éster bencílico del ácido 2-ciano-3-etoxi-acrílico [CAS-No. 32016-27-6] (17,36 g, 75 mmol) y Et<sub>3</sub>N (10,5 mL, 75 mmol) en isopropanol (115 mL) se sometió a reflujo durante 1,5 h. ii.). El éster bencílico del ácido 5-amino-1-(3-metoxicarbonil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico obtenido (26,0 g, 74 mmol) se sometió a reflujo con nitrito de isopentilo (30 mL, 225 mmol; 10 mL) en THF (200 mL) du-

rante 22 h. iii.) El éster bencílico del ácido 1-(3-metoxycarbonil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico obtenido (18,98 g, 56 mmol) se hidrogenó en presencia de Pd/C (10% Pd/C, 600 mg, 1 mol%) en EtOAc (350 mL) y THF (250 mL) a 23 °C durante 16 h. iv.) El ácido 1-(3-metoxycarbonil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico obtenido (13,70 g, 55,6 mmol) se redujo con  $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$  (28,46 mL, 278,2 mmol) en THF (364 mL) de 5 a 23 °C durante 16 h. v.) El éster metílico del ácido 3-(4-hidroximetil-pirazol-1-il)-benzoico obtenido (10,66 g, 45,9 mmol) reaccionó con 3,4-dihidro-2H-piran (6,24 mL, 68,9 mmol) y cantidad cat. de p-TsOH·H<sub>2</sub>O en DCM (91 mL) a 23 °C durante 22 h.] (14,18 g, 44,8 mmol) por tratamiento con terc-butil acetato de litio de acuerdo al procedimiento general K (método b). Obtenido como un aceite amarillo (15,87 g).

MS (ISN) 399 [(M-H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo K18

Terc-butil éster del ácido (RS)-3-Oxo-3-{3-[4-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-isoxazol-3-il]-fenil}-propiónico

El compuesto del título se preparó a partir de éster metílico del ácido (RS)-3-[4-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-isoxazol-3-il]-benzoico [preparado por las siguientes secuencias: i.) éster metílico del ácido (Z)-3-(hidroxiimino-metil)-benzoico [CAS-No. 91186-80-0] se trató con NCS, cantidad cat. de piridina en  $\text{CHCl}_3$  seguido por adición de terc-butil éster del ácido (E)-3-pirrolidin-1-il-acrílico [CAS-No. 340257-76-3] y adición lenta de  $\text{Et}_3\text{N}$  en  $\text{CHCl}_3$  a 23 °C. ii.) El terc-butil éster del ácido 3-(3-metoxycarbonil-

fenil)-isoxazol-4-carboxílico obtenido se agitó en ácido fórmico a 50 °C durante 18 h. iii.) El ácido 3-(3-metoxycarbonil-fenil)-isoxazol-4-carboxílico obtenido se redujo con  $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$  en THF a 5 a 23 °C durante 16 h. iv.) El

5 éster metílico del ácido 3-(4-hidroximetil-isoxazol-3-il)-benzoico obtenido reaccionó con 3,4-dihidro-2H-pirano y cantidad cat. de p-TsOH·H<sub>2</sub>O en DCM a 23 °C durante 1 h.] por tratamiento con terc-butil acetato de litio de acuerdo al procedimiento general K (método b). Obtenido como un aceite

10 amarillo (1,817 g).

MS (ISN) 400 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Ejemplo K19

Terc-butil éster del ácido (RS)-3-{3-[2-Metil-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-2H-pirazol-3-il]-fenil}-3-

15 oxo-propiónico

El compuesto del título se preparó a partir de éster metílico del ácido (RS)-3-[2-metil-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-2H-pirazol-3-il]-benzoico [preparado por las siguientes secuencias: i.) cloruro de 3-bromobenzoilo y

20 éster metílico del ácido 3-isopropilamino-acrílico [CAS-No. 89895-40-9] reaccionaron en tolueno y Et<sub>3</sub>N de acuerdo a *Synthesis* **1982**, 318. ii.) El éster metílico del ácido 2-(3-bromo-benzoil)-3-isopropilamino-acrílico obtenido reaccionó con metilhidrazina en éter a 23 °C de acuerdo a *Synthesis*

25 **1982**, 318. iii.) El éster metílico del ácido 5-(3-bromo-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico obtenido se redujo con LiAlH<sub>4</sub> en THF a -10 °C durante 1 h. iv.) El [5-(3-bromo-fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]-metanol obtenido reaccionó

con 3,4-dihidro-2H-piran y cantidad cat. de p-TsOH•H<sub>2</sub>O en DCM a 23 °C durante 20 h. v.) El (RS)-5-(3-bromo-fenil)-1-metil-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-1H-pirazol obtenido se trató con n-BuLi a -78 °C durante 45 min, seguido por una corriente de CO<sub>2</sub>. vi.) El ácido obtenido en bruto se agitó en MeOH y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. a 50 °C durante 18 h. vii.) El éster metílico del ácido 3-(4-metoximetil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-benzoico obtenido reaccionó con una sol. 1M de BBr<sub>3</sub> en DCM de -78 a 23 °C durante 1 h. viii.) El bromuro obtenido en bruto reaccionó con KOAc en DMF a 60 °C durante 30 min. ix.) El acetato en bruto obtenido reaccionó con una sol. de NaOMe- en MeOH a 23 °C durante 20 min. x.) El éster metílico del ácido 3-(4-hidroximetil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-benzoico obtenido reaccionó con 3,4-dihidro-2H-piran y cantidad cat. de p-TsOH•H<sub>2</sub>O en DCM a 23 °C durante 1 h.] por tratamiento con terc-butil acetato de litio de acuerdo al procedimiento general K (método b). Obtenido como un sólido amarillo (11,106 g).

MS (ISN) 413 [(M-H)<sup>-</sup>].

20

Ejemplo K20

Terc-butil éster del ácido (RS)-3-Oxo-3-(3-{2-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-2H-pirazol-3-il}-fenil)-propiónico

25

El compuesto del título se preparó a partir de éster metílico del ácido (RS)-3-(2-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-2H-pirazol-3-il)-benzoico [preparado por i.) reacción de 1-(3-bromo-fenil)-3-dimetilamino-propenona [CAS-No. 163852-04-8] con 2-hidroxi-etilhidrazina en EtOH a 23 °C

-91-

durante 2,5 días. ii.) La mezcla obtenida de pirazoles (12,36 g, 35,19 mmol) reaccionó con 3,4-dihidro-2H-pirano (4,79 mL, 52,8 mmol) y cantidad cat. de p-TsOH·H<sub>2</sub>O en DCM (70 mL) a 23 °C durante 20 h iii.) la separación cromatográfica de los isómeros obtenidos. iv.) tratamiento del isómero limpio (7,35 g, 73,7 mmol) se trató con n-BuLi (13,08 mL, 20,9 mmol) en THF (42 mL) a -78 °C durante 45 min, seguido por una corriente de CO<sub>2</sub>. v.) El ácido (RS)-3-{2-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-2H-pirazol-3-il}-benzoico obtenido (4,56 g, 14,1 mmol) reaccionó con KHCO<sub>3</sub> (2,89 g, 28,8 mmol) y MeI (0,99 mL, 15,9 mmol) en DMF (29 mL) a 23 °C durante 2 h.] (2,96 g, 8,96 mmol) por tratamiento con terc-butil acetato de litio de acuerdo al procedimiento general K (método b). Obtenido como un aceite amarillo (3,00 g).

MS (ISP) 415 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo K21

Terc-butil éster del ácido (RS)-3-Oxo-3-(3-{5-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-[1,2,3]triazol-1-il)}-fenil)-propiónico

El compuesto del título se preparó a partir de éster metílico del ácido (RS)-3-{5-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-[1,2,3]triazol-1-il}-benzoico [preparado por las siguientes secuencias: i.) 3-azidobenzoato de metilo [CAS-No. 93066-93-4] y (RS)-terc-butil-dimetil-[4-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-but-1-inil]-silano [CAS-No. 198411-20-0] se calentaron a 60 °C durante 10 días; ii.) El material obtenido se agitó en TBAF (1M en THF) a 70 °C durante 6 días y subsi-

guientemente se sometió a reflujo en HCl 1N durante 2 h; iii.) El ácido 3-[5-(2-hidroxietil)-[1,2,3]triazol-1-il]-benzoico obtenido se agitó en MeOH y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. a 23 °C durante 11 días. iv.) El éster metílico del ácido 3-[5-(2-hidroxietil)-[1,2,3]triazol-1-il]-benzoico obtenido reaccionó con 3,4-dihidro-2H-pirano y cantidad cat. de p-TsOH·H<sub>2</sub>O en DCM a 23 °C durante 20 h.] por tratamiento con terc-butil acetato de litio de acuerdo al procedimiento general K (método b). Obtenido como un aceite amarillo (6,748 g).

MS (ISP) 416 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo K22

#### Éster etílico del ácido (RS)-3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-pirazol-1-il]-fenil}-propiónico

El compuesto del título se preparó a partir de ácido (RS)-3-[5-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-pirazol-1-il]-benzoico [preparado por las siguientes secuencias: i.) Una mezcla de ácido 3-hidrazino-benzoico [CAS-No. 38235-71-1], éster etílico del ácido 4-dimetilamino-2-oxo-but-3-enoico [CAS-No. 67751-14-8] en ácido acético se sometió a reflujo durante 15,5 h. ii.) El éster etílico del ácido 2-(3-carboxifenil)-2H-pirazol-3-carboxílico obtenido se agitó DMF-di-terc-butil acetal en tolueno a 80 °C durante 45 h. iii.) El éster etílico del ácido 2-(3-terc-butoxicarbonil-fenil)-2H-pirazol-3-carboxílico obtenido se saponificó con NaOH 3N en THF a 0-23 °C durante 16 h. iv.) El ácido 2-(3-terc-butoxicarbonil-fenil)-2H-pirazol-3-carboxílico obtenido se redujo con BH<sub>3</sub>·SMe<sub>2</sub> en THF de 5 a 23 °C durante 18 h. v.) El terc-

butil éster del ácido 3-(5-hidroximetil-pirazol-1-il)-benzoico obtenido (3,188 g, 11,62 mmol) se agitó en ácido fórmico (22 mL) a 50 °C durante 5 h. vi.) El ácido obtenido en bruto se agitó en MeOH (50 mL) y SOCl<sub>2</sub> (1,54 mL, 21,25 mmol) a 23 °C durante 6,5 h. vii.) El éster metílico del ácido 3-(5-hidroximetil-pirazol-1-il)-benzoico obtenido (2,84 g, 12,2 mmol) reaccionó con 3,4-dihidro-2H-pirano (1,66 mL, 18,3 mmol) y cantidad cat. de p-TsOH·H<sub>2</sub>O en DCM (25 mL) a 23 °C durante 3 días. viii.) El éster metílico del ácido (RS)-3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-pirazol-1-il]-benzoico obtenido (2,926 g, 9,25 mmol) se saponificó con NaOH 6N (5 mL) en THF (20 mL) a 23 °C durante 3 h.] (1,90 g, 6,3 mmol) por activación con ClCO<sub>2</sub>Et (0,63 mL, 6,6 mmol) y Et<sub>3</sub>N (1 mL, 7,0 mmol) en THF (9 mL)/CH<sub>3</sub>CN (7 mL) a 0 °C durante 2 h, seguido por reacción con sal potásica demono-etil malonato (2,15 g, 12,6 mmol), MgCl<sub>2</sub> (1,5 g, 15,8 mmol) y Et<sub>3</sub>N (2,9 mL, 20,8 mmol) a 0-23 °C durante 2 días de acuerdo al procedimiento general K (método a). Obtenido como un aceite amarillo claro (1,124 g).

MS (ISP) 373,4 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo K23

#### Terc-butil éster del ácido 3-Oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-propiónico

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 3-[1,2,3]triazol-1-il-benzoico [preparado por reflujo de 3-azidobenzoato de metilo [CAS-No. 93066-93-4] en trimetilsilil-acetileno, seguido por saponificación con NaOH acuoso en EtOH en reflujo] (10,0 g, 52,86 mmol) por activación con

cloroformato de etilo /Et<sub>3</sub>N y reacción con sal potásica de mono terc-butil malonato con Et<sub>3</sub>N y MgCl<sub>2</sub> en CH<sub>3</sub>CN de acuerdo al procedimiento general K (método a). Obtenido como un aceite naranja (11,55 g).

5 MS (ISP) 288 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo K24

Terc-butil éster del ácido (RS)-3-Oxo-3-(3-[5-(tetrahidro-  
piran-2-iloximetil)-[1,2,4]triazol-1-il]-fenil)-propiónico

El compuesto del título se preparó a partir de éster metí-  
lico del ácido (RS)-3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-  
[1,2,4]triazol-1-il]-benzoico [preparado por las siguientes  
secuencias: i.) 3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-benzoato de meti-  
lo, [CAS-No. 167626-27-9] (39,4 g, 194 mmol) se calentó en  
formaldehído-agua 36% (250 ml) en un autoclave durante 41 h  
a 150°C. La cristalización a partir del agua y el acetato  
de etilo/hexano (1:1) proporcionó un sólido marrón claro  
(24,3 g, 54%) pf 164°C; ii.) El material obtenido (24,3 g,  
104 mmol) reaccionó con 3,4-dihidro-2H-pirano (29,3 mL, 320  
mmol) y cantidad cat. de p-TsOH·H<sub>2</sub>O en diclorometano (360  
mL)/ THF (300 ml) a 23 °C durante 20 h. La purificación por  
cromatografía en columna en gel de sílice (tolueno/acetato  
de etilo 1:1) dio un aceite marrón claro.] (16,6 g, 52,3  
mmol) por tratamiento con terc-butil acetato de litio de  
acuerdo al procedimiento general K (método b). Obtenido  
como un aceite amarillo claro (14,3 g, 68%).  
MS (ISP) 400,4 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Ejemplo K25



Terc-butil éster del ácido 3-Oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-propiónico

El compuesto del título se preparó a partir de 3-[1,2,4]triazol-1-il-benzoato de metilo [CAS-No. 167626-27-5] por tratamiento con terc-butil acetato de litio de acuerdo al procedimiento general K (método b). Obtenido como un líquido naranja (2,41 g).

MS (EI) 287 ( $M^+$ ).

Ejemplo K26

10 Terc-butil éster del ácido 3-(3-Imidazol-1-il-fenil)-3-oxo-propiónico

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(1H-imidazol-1-il)benzoato de metilo [preparado a partir de ácido 3-(1H-imidazol-1-il)benzoico (*J. Med. Chem.* **1987**, 30, 1342; CAS-No. [108035-47-8] por reflujo en  $H_2SO_4$  conc. /MeOH] por tratamiento con terc-butil acetato de litio de acuerdo al procedimiento general K (método b). Obtenido como un aceite naranja-marrón.

MS (ISP) 287 [ $(M+H)^+$ ].

20 Ejemplo K27

Terc-butil éster del ácido 3-oxo-3-[3-[4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-tiazol-2-il]-fenil]-propiónico

a) Éster metílico del ácido 3-(4-Hidroximetil-tiazol-2-il)-benzoico

25 Una mezcla de éster metílico del ácido 3-tiocarbamoil-benzoico (7,8 g), 1,3-dicloro-2-propanona (8,4 g) y  $NaHCO_3$  (8,4 g) en 1,4-dioxano (180 mL) se calentó a 60 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a 20 °C y se añadió a

una solución agitada de NaOMe (5,4 g) en MeOH (200 mL). la agitación continuó durante 0,5 h. La mezcla se vertió en HCl 2N helado (200 mL) y el producto se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó al vacío. El residuo se cristalizó a partir de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexano para proporcionar éster metílico del ácido 3-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-benzoico (7,5 g) como cristales marrón claro, pf 115-117 °C.

10 b) Éster metílico del ácido 3-[4-(Tetrahydro-piran-2-iloximetil)-tiazol-2-il]-benzoico

Una mezcla del material preparado en a) (7,5 g), dihidropirano (4,1 mL) y ácido p-toluenosulfónico hidrato (0,19 g) en AcOEt (50 mL) se agitó a 20 °C durante 1 h. La solución se diluyó con AcOEt, se lavó con una solución al 5% de NaHCO<sub>3</sub> y con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó al vacío. El aceite residual se purificó por cromatografía en gel de sílice usando AcOEt /hexano (1:2) como eluyente para proporcionar éster metílico del ácido 3-[4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-tiazol-2-il]-benzoico (9,6 g) como un aceite amarillo pálido.

20 c) Terc-butil éster del ácido 3-Oxo-3-[3-[4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-tiazol-2-il]-fenil]-propiónico

una muestra del material preparado en b) (3,3 g) se trató con terc-butil acetato de litio de acuerdo con el procedimiento general K (método b) para proporcionar terc-butil éster del ácido 3-oxo-3-[3-[4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-tiazol-2-il]-fenil]-propiónico (3,25 g) como un aceite amarillo pálido, MS (ISP) 418,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo K28

Terc-butil éster del ácido 3-Oxo-3-[3-(2-bromo-1,1-dimetoxi-etil)-fenil]-propiónico

a) Éster metílico del ácido 3-(2-Bromo-1,1-dimetoxi-etil)-benzoico

Una mezcla de ácido 3-(2-bromo-acetil)-benzoico [CAS-No 62423-73-8] (2,43 g), ácido 4-toluenosulfónico hidrato (0,38 g) y trimetil ortoformiato (5,5 ml) en MeOH (40 mL) se calentó en reflujo durante 20 h. La solución enfriada se diluyó con AcOEt (0,15 L), se lavó con una solución al 5% de NaHCO<sub>3</sub> y con salmuera, se secó y se evaporó al vacío para proporcionar éster metílico del ácido 3-(2-bromo-1,1-dimetoxi-etil)-benzoico (3,0 g) como un aceite amarillo pálido.

b) Terc-butil éster del ácido 3-Oxo-3-[3-(2-bromo-1,1-dimetoxi-etil)-fenil]-propiónico

Éster metílico del ácido 3-(2-Bromo-1,1-dimetoxi-etil)-benzoico (3,9 g) se trató con terc-butil acetato de litio de acuerdo con el procedimiento general K (método b) para proporcionar 3-oxo-3-[3-(2-bromo-1,1-dimetoxi-etil)-fenil]-propiónico terc-butil éster del ácido (2,8 g) como un aceite amarillo.

Ejemplo K29

Terc-butil éster del ácido 3-Oxo-3-[3-(2-metil-oxazol-4-il)-fenil]-propiónico

a) Ácido 3-(2-Metil-oxazol-4-il)-benzoico

Una mezcla de ácido 3-(2-bromo-acetil)-benzoico (2,43 g) y acetamida (1,77 g) se calentó con agitación a 130 °C duran-

te 40 min. La mezcla se enfrió y se diluyó con H<sub>2</sub>O (30 mL) y el precipitado formado se recogió por filtración para proporcionar ácido 3-(2-metil-oxazol-4-il)-benzoico (1,51 g) como un sólido marrón.

5 b) Éster metílico del ácido 3-(2-Metil-oxazol-4-il)-benzoico

Una solución de ácido 3-(2-metil-oxazol-4-il)-benzoico (1,42 g) en una mezcla de MeOH (30 mL) y 4NHCl/Et<sub>2</sub>O (6 mL) se calentó a 40 °C durante 4 h. La solución se evaporó al vacío y el aceite residual se agitó con H<sub>2</sub>O (30 mL), el ph de la mezcla se ajustó a 6 por la adición de una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub>. El precipitado se aisló por filtración para proporcionar éster metílico del ácido 3-(2-metil-oxazol-4-il)-benzoico (1,18 g) como un sólido marrón claro, MS (ISP) 218,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

c) Terc-butil éster del ácido 3-Oxo-3-[3-(2-metil-oxazol-4-il)-fenil]-propiónico

Se trató éster metílico del ácido 3-(2-Metil-oxazol-4-il)-benzoico (1,02 g) con terc-butil acetato de litio de acuerdo con el procedimiento general K (método b) para proporcionar terc-butil éster del ácido 3-oxo-3-[3-(2-metil-oxazol-4-il)-fenil]-propiónico en bruto (1,50 g) como un aceite amarillo pálido.

Ejemplo K30

25 Terc-butil éster del ácido 3-Oxo-3-[3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-fenil]-propiónico

a) Éster metílico del ácido 3-(N'-terc-butoxicarbonil-hidrazinocarbotioil)-benzoico

Una mezcla de éster metílico del ácido 3-(N'-terc-butoxicarbonil-hidrazinocarbonil)-benzoico (1,47 g) y reactivo de Lawesson (1,62 g) en tolueno (30 mL) se calentó a 70 °C durante 1,5 h. La mezcla se concentró al vacío y luego fue sujeta a una cromatografía en gel de sílice usando AcOEt/hexano (1:2) como eluyente para proporcionar éster metílico del ácido 3-(N'-terc-butoxi-carbonil-hidrazinocarbotioil)-benzoico (1,31 g) como un sólido amarillo, MS (ISP) 328,3 [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>].

10 b) Trifluoroacetato del éster metílico del ácido 3-Hidrazinotiocarbonil-benzoico

Una solución de éster metílico del ácido 3-(N'-terc-butoxicarbonil-hidrazinocarbotioil)-benzoico (0,93 g) en TFA (9 mL)/anisol (2 mL) se agitó a 0 °C durante 1 h. Los solventes se evaporaron al vacío para proporcionar trifluoroacetato del éster metílico del ácido 3-hidrazinotiocarbonil-benzoico en crudo (0,98 g) como un aceite cristalizante.

c) Éster metílico del ácido 3-(5-Hidroximetil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzoico

20 Una mezcla de trifluoroacetato del éster metílico del ácido 3-hidrazinotiocarbonil-benzoico (0,49 g) y éster etílico del ácido 2-cloro-acetimidico hidrocloreuro (0,47 g) en EtOH (6 mL) se calentó a 80 °C durante 2,5 h. La mezcla se diluyó con AcOEt y se lavó con HCl 1N y con salmuera. La fase orgánica se secó y se evaporó. El aceite residual (0,8 g) se disolvió en MeOH (5 mL), MeONa (0,08 g) se añadió y la solución se calentó a 65 °C durante 0,5 h. La mezcla se diluyó con AcOEt y se lavó con HCl 1N y con salmuera. La

fase orgánica se secó y se evaporó y el residuo se cristalizó a partir de AcOEt/hexano para proporcionar éster metílico del ácido 3-(5-hidroximetil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzoico (0,15 g) como un sólido blanco, MS (ISP) 251,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

d) Éster metílico del ácido 3-[5-(Tetrahydro-piran-2-iloximetil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzoico

Una mezcla de éster metílico del ácido 3-(5-hidroximetil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzoico (7,8 g), dihidropirano (5,6 mL) y ácido p-toluenosulfónico hidrato (0,59 g) en AcOEt (80 mL) se agitó a 20 °C durante 1 h. La solución se diluyó con AcOEt, se lavó con una solución al 5% de NaHCO<sub>3</sub> y con salmuera, se secó y se evaporó al vacío. El aceite residual se purificó por cromatografía en gel de sílice usando AcOEt/hexano (1:2) como eluyente para proporcionar éster metílico del ácido 3-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzoico (5,85 g) como un aceite amarillo pálido.

e) Terc-butil éster del ácido 3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-fenil)-propiónico

Éster metílico del ácido 3-[5-(Tetrahydro-piran-2-iloximetil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzoico (5,85 g) se trató con terc-butil acetato de litio de acuerdo al procedimiento general K (método b) para proporcionar terc-butil éster del ácido 3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-fenil)-propiónico en bruto (8,9 g) como un aceite amarillo pálido.

-101-

Ejemplo K31

Terc-butil éster del ácido 3-Oxo-3-(3-{5-[2-(tetrahydro-  
piran-2-iloxi)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-il}-fenil)-  
propiónico

- 5 a) Éster metílico del ácido 3-[5-(2-Hidroxi-etil)-  
[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzoico

Una mezcla trifluoroacetato del éster metílico del ácido de  
3-hidrazinotiocarbonil-benzoico (0,45 g) y éster etílico  
del ácido 3-hidroxi-propionimídico hidrocloreto (0,35 g) en  
10 piridina (5 mL) se calentó a 100 °C durante 1,5 h. La mez-  
cla se diluyó con AcOEt y se lavó con HCl 1N y con salmue-  
ra. La fase orgánica se secó y se evaporó y el aceite resi-  
dual se cromatografió en gel de sílice usando AcOEt/hexano  
(1:1) como eluyente para proporcionar éster metílico del  
15 ácido 3-[5-(2-hidroxi-etil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzoico  
(0,37 g) como un sólido blanco, MS (ISP) 265,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

- b) Éster metílico del ácido 3-{5-[2-(Tetrahydro-piran-2-  
iloxi)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-il}-benzoico

Una mezcla de éster metílico del ácido 3-[5-(2-hidroxi-  
20 etil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzoico (1,86 g), dihidropi-  
rano (0,95 mL) y ácido p-toluenosulfónico hidrato (0,13 g)  
en AcOEt (25 mL) se agitó a 20 °C durante 1 h. La solución  
se diluyó con AcOEt, se lavó con una solución al 5% de NaH-  
CO<sub>3</sub> y con salmuera, se secó y se evaporó al vacío. El aceite  
25 residual se purificó por cromatografía en gel de sílice  
usando AcOEt/hexano (1:2) como eluyente para proporcionar  
éster metílico del ácido 3-{5-[2-(tetrahydro-piran-2-  
iloxi)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-il}-benzoico (1,60 g) como

un aceite amarillo pálido.

c) Terc-butil éster del ácido 3-Oxo-3-(3-{5-[2-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil)-propiónico

- 5 Éster metílico del ácido 3-{5-[2-(Tetrahydro-piran-2-iloxi)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-il}-benzoico (1,60 g) se trató con terc-butil acetato de litio de acuerdo al procedimiento general K (método b) para proporcionar terc-butil éster del ácido 3-oxo-3-(3-{5-[2-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil)-propiónico (2,1 g) como un aceite amarillo pálido.

Ejemplo K32

Terc-butil éster del ácido 3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil)-propiónico

- 15 a) Éster metílico del ácido 3-(5-Hidroximetil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-benzoico

Una mezcla de metil ácido 3-hidrazinocarbonil-benzoico (0,97 g) y éster etílico del ácido 2-cloro-acetimídico hidrocioruro (0,95 g) en EtOH (20 mL) se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con AcOEt y se lavó con 1N HCl y con salmuera. La fase orgánica se secó y se evaporó y el aceite residual (1,1 g) se disolvió en DMF (4 mL). Hasta la adición de AcOK (0,59 g) y KI (0,07 g), la mezcla se agitó a 100 °C durante 0,5 h. tras enfriar a 20 °C, se añadieron MeOH (10 mL) y NaOMe (0,14 g) y la agitación fue continua durante 0,5 h a 65 °C. La mezcla se diluyó con AcOEt y se lavó con HCl 1N y con salmuera. La fase orgánica se secó y se evaporó y el residuo se cristalizó a partir de



AcOEt/hexano para proporcionar éster metílico del ácido 3-(5-hidroximetil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-benzoico (0,72 g) como un sólido blanco, MS (ISP) 235,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

b) Éster metílico del ácido 3-[5-(Tetrahydro-piran-2-iloximetil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzoico

Una mezcla de éster metílico del ácido 3-(5-hidroximetil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-benzoico (9,8 g), dihidropirano (7,7 mL) y ácido p-toluenosulfónico hidrato (0,80 g) en AcOEt (100 mL) se agitó a 20 °C durante 1 h. La solución se diluyó con AcOEt, se lavó con una solución al 5% de NaHCO<sub>3</sub> y con salmuera, se secó y se evaporó. El aceite residual se purificó por cromatografía en gel de sílice usando AcOEt/hexano (1:2) como eluyente para proporcionar éster metílico del ácido 3-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzoico (12,6 g) como un aceite amarillo pálido.

c) Terc-butil éster del ácido 3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-propiónico

Éster metílico del ácido 3-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzoico (12,6 g) se trató con terc-butil acetato de litio de acuerdo al procedimiento general K (método b) para proporcionar terc-butil éster del ácido 3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-propiónico en bruto (17,0 g) como un aceite amarillo pálido.

Ejemplo K33

-104-

Terc-butil éster del ácido 3-Oxo-3-(3-{5-[2-(tetrahidro-  
piran-2-iloxi)-etil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-fenil)-  
propiónico

- 5 a) Éster metílico del ácido 3-{5-(2-Hidroxi-etil)-  
[1,3,4]oxadiazol-2-il]-benzoico

Una mezcla de metil ácido 3-hidrazinocarbonil-benzoico en  
bruto (2,90 g) y éster etílico del ácido 3-hidroxi-  
propionimídico hidrocloreuro (2,76 g) en piridina (10 mL) se  
calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con AcOEt  
10 y se lavó con HCl 1N y con salmuera. La fase orgánica se  
secó y se evaporó y el aceite residual se cristalizó a par-  
tir de Et<sub>2</sub>O para proporcionar éster metílico del ácido 3-{5-  
(2-hidroxi-etil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-benzoico (2,5 g)  
como un sólido blanco, MS (ISP) 249,1 [(M+H)<sup>+</sup>].

- 15 b) Éster metílico del ácido 3-{5-[2-(Tetrahidro-piran-2-  
iloxi)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzoico

Una mezcla de éster metílico del ácido 3-{5-(2-hidroxi-  
etil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-benzoico (7,45 g), dihidropi-  
rano (4,1 mL) y ácido p-toluenosulfónico hidrato (0,57 g)  
20 en AcOEt (80 mL) se agitó a 20 °C durante 2 h. La solución  
se diluyó con AcOEt, se lavó con una solución al 5% de NaH-  
CO<sub>3</sub> y con salmuera, se secó y se evaporó al vacío. El aceite  
residual se purificó por cromatografía en gel de sílice  
usando AcOEt/hexano (1:2) como eluyente para proporcionar  
25 éster metílico del ácido 3-{5-[2-(tetrahidro-piran-2-  
iloxi)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-benzoico (8,2 g) como  
un aceite amarillo pálido.

-105-

c) Terc-butil éster del ácido 3-Oxo-3-(3-{5-[2-(tetrahydro-  
piran-2-iloxi)-etil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-fenil)-  
propiónico

Éster metílico del ácido 3-{5-[2-(Tetrahydro-piran-2-  
5 iloxi)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-il}-benzoico (8,2 g) se  
trató con terc-butil acetato de litio de acuerdo con el  
procedimiento general K (método b) para proporcionar terc-  
butil éster del ácido 3-oxo-3-(3-{5-[2-(tetrahydro-piran-2-  
iloxi)-etil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-fenil)-propiónico en  
10 bruto (11,6 g) como un aceite amarillo pálido.

Ejemplo K34

Terc-butil éster del ácido 3-(3-Oxazol-4-il-fenil)-3-oxo-  
propiónico

a) Éster metílico del ácido 3-Oxazol-4-il-benzoico

15 Una mezcla de ácido 3-(2-bromo-acetil)-benzoico (1,94 g) y  
formamida (1,08 g) se calentó con agitación a 130 °C duran-  
te 3 h. La mezcla se repartió entre AcOEt y salmuera, la  
fase orgánica se secó y se evaporó y el aceite residual se  
disolvió en una mezcla de MeOH (30 mL) y 4NHCl/Et<sub>2</sub>O (8 mL).  
20 Tras mantenerse a 20 °C durante 18 h, la solución se con-  
centró al vacío, se diluyó con AcOEt, se lavó con una solu-  
ción sat. de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secó y se evaporó. El  
residuo se cromatografió en gel de sílice usando  
AcOEt/hexano (1:3) como eluyente para proporcionar éster  
25 metílico del ácido 3-oxazol-4-il-benzoico (0,85 g) como un  
sólido blanco apagado, MS (ISP) 204,1 [(M+H)<sup>+</sup>].

b) Terc-butil éster del ácido 3-(3-Oxazol-4-il-fenil)-3-  
oxo-propiónico

Éster metílico del ácido 3-Oxazol-4-il-benzoico (0,85 g) se trató con terc-butil acetato de litio de acuerdo con el procedimiento general K (método b) para proporcionar terc-butil éster del ácido 3-(3-oxazol-4-il-fenil)-3-oxo-  
5 propiónico en bruto (1,46 g) como un aceite amarillo pálido.

Ejemplo K35

Terc-butil éster del ácido 3-Oxo-3-(3-tiazol-4-il-fenil)-propiónico

10 a) Éster metílico del ácido 3-Tiazol-4-il-benzoico

Una solución de ácido 3-(2-bromo-acetil)-benzoico (1,22 g) y tioformamida (0,46 g) en EtOH (5 mL) se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla se repartió entre AcOEt y salmuera y la fase orgánica se secó y se evaporó. El aceite residual  
15 se disolvió en una mezcla de MeOH (20 mL) y 4NHCl/Et<sub>2</sub>O (5 mL). Tras mantenerse a 20 °C durante 18 h, la solución se concentró al vacío, se diluyó con AcOEt, se lavó con una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secó y se evaporó. El residuo se cromatografió en gel de sílice usando  
20 AcOEt/hexano (1:3) como eluyente para proporcionar éster metílico del ácido 3-tiazol-4-il-benzoico (0,98 g) como un sólido blanco apagado, MS (ISP) 220,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

b) Terc-butil éster del ácido 3-Oxo-3-(3-tiazol-4-il-fenil)-propiónico

25 Éster metílico del ácido 3-Tiazol-4-il-benzoico (0,91 g) se trató con terc-butil acetato de litio de acuerdo con el procedimiento general K (método b) para proporcionar terc-butil éster del ácido 3-oxo-3-(3-tiazol-4-il-fenil)-

propiónico en bruto (1,54 g) como un aceite amarillo pálido.

Ejemplo K36

5 Terc-butil éster del ácido 3-[3-(5-Metil-oxazol-4-il)-fenil]-3-oxo-propiónico

a) Éster metílico del ácido 3-terc-Butoxicarbonilacetil-benzoico

Se trató isoftalato de dimetilo (67,9 g) con terc-butil acetato de litio de acuerdo al procedimiento general K (método b) para proporcionar éster metílico del ácido 3-terc-butoxicarbonilacetil-benzoico en bruto (74,5 g) como un aceite amarillo pálido.

b) Éster metílico del ácido 3-Propionil-benzoico

A una solución agitada de éster metílico del ácido 3-terc-butoxicarbonilacetil-benzoico (11,1 g) y MeI (2,2 mL) en DMF (40 mL) se añadió a porciones a NaH a 0 °C (dispersión en aceite mineral al 55%, 1,4 g). La agitación continuó a 0 °C durante 15 min y a 20 °C durante 30 min. La mezcla se repartió entre AcOEt y salmuera, el pH ajustado a 7 por la adición de HCl 3N. La fase orgánica se secó y se evaporó. El residuo se agitó en una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) y TFA (30 mL) durante 40 min a 20 °C. Tras la evaporación de los solventes, la solución del residuo en AcOEt se extrajo con una solución sat. de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> fría y los extractos acuosos se acidificaron inmediatamente con HCl 3N y se extrajo con AcOEt. El solvente de este extracto se evaporó y el residuo se calentó en una mezcla de tolueno (40 mL) y HCl 3N (3 mL) a 100 °C durante 1 h. La mezcla enfriada se diluyó con

AcOEt, se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  sat. y salmuera, se secó y se evaporó para proporcionar éster metílico del ácido 3-propionil-benzoico (3,87 g) como un sólido blanco, MS (ISP) 193,2  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ .

5 c) Éster metílico del ácido rac-3-(2-Bromo-propionil)-benzoico

Una mezcla de éster metílico del ácido 3-propionil-benzoico (3,6 g) y  $\text{CuBr}_2$  (7,45 g) en AcOEt (45 mL) se calentó en reflujo durante 2 h. El material insoluble se filtró de la  
10 mezcla enfriada y la solución clarificada se lavó con salmuera, se secó y se evaporó para proporcionar éster metílico del ácido rac-3-(2-bromo-propionil)-benzoico en bruto (5,0 g) como un aceite amarillo pálido.

15 d) Éster metílico del ácido 3-(5-metil-oxazol-4-il)-benzoico

Se calentaron juntos éster metílico del ácido rac-3-(2-bromo-propionil)-benzoico (5,42 g) y formamida (3,6 ml) a 130 °C durante 5 h. La mezcla se repartió entre AcOEt y salmuera, la fase orgánica se secó y se evaporó y el aceite  
20 residual se cromatografió en gel de sílice usando AcOEt/hexano (1:4) como eluyente para proporcionar éster metílico del ácido 3-(5-metil-oxazol-4-il)-benzoico (2,52 g) como un sólido blanco.

25 e) Terc-butil éster del ácido 3-[3-(5-Metil-oxazol-4-il)-fenil]-3-oxo-propiónico

Éster metílico del ácido 3-(5-metil-oxazol-4-il)-benzoico (0,87 g) se trató con terc-butil acetato de litio de acuerdo con el procedimiento general K (método b) para propor-

cionar terc-butil éster del ácido 3-[3-(5-metil-oxazol-4-il)-fenil]-3-oxo-propiónico en bruto (1,46 g) como un aceite amarillo pálido.

Ejemplo K37

5 Terc-butil éster del ácido 3-[3-(2-Metil-5-propil-oxazol-4-il)-fenil]-3-oxo-propiónico

a) Éster metílico del ácido 3-pent-4-enoil-benzoico

A una solución agitada de éster metílico del ácido 3-terc-butoxicarbonilacetil-benzoico (11,1 g) y bromuro de alilo  
 10 (3,0 mL) en DMF (40 mL) se añadió en porciones a NaH a 0 °C (dispersión en aceite mineral al 55%, 1,44 g). La agitación continuó a 0 °C durante 20 min y a 20 °C durante 30 min. La mezcla se repartió entre AcOEt y salmuera, el pH se ajustó a 7 por la adición de HCl 3N. La fase orgánica se secó y se  
 15 evaporó. El aceite residual se agitó en una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) y TFA (30 mL) durante 40 min a 20 °C. Los solventes se evaporaron. La solución del residuo en AcOEt se extrajo con una solución sat. fría de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y los extractos acuosos se acidificaron inmediatamente con HCl 3N y se extrajo con  
 20 AcOEt. El solvente de este extracto se evaporó y el residuo se calentó en una mezcla de tolueno (40 mL) y HCl 3N (2 mL) a 100 °C durante 1 h. La mezcla enfriada se diluyó con AcOEt, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. y salmuera, se secó y se evaporó para proporcionar éster metílico del ácido 3-pent-  
 25 4-enoil-benzoico (5,11 g) como un aceite amarillo pálido, MS (ISP) 236,2 [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>].

b) Éster metílico del ácido rac-3-(2-Bromo-pentanoil)-benzoico

Una muestra de éster metílico del ácido 3-pent-4-enoil-benzoico (3,93 g) se hidrogenó en AcOEt (50 mL) en presencia de Pd-C 5% (190 mg) durante 30 min a 20 °C. El catalizador se filtró, se añadió CuBr<sub>2</sub> (4,44 g) a la solución y la  
5 mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. El material insoluble se filtró de la mezcla enfriada y la solución clarificada se lavó con HCl 1N y salmuera, se secó y se evaporó para proporcionar éster metílico del ácido rac-3-(2-bromopentanoil)-benzoico en bruto (3,6 g) como un aceite amaril-  
10 llo pálido.

c) Éster metílico del ácido 3-(2-Metil-5-propil-oxazol-4-il)-benzoico

Una muestra de éster metílico del ácido rac-3-(2-bromopentanoil)-benzoico (1,50 g) y acetamida (0,89 g) se calentaron juntos a 130 °C durante 15 h. La mezcla se repartió  
15 entre AcOEt y salmuera, la fase orgánica se secó y se evaporó y el aceite residual se cromatografió en gel de sílice usando AcOEt/hexano (1:3) como eluyente para proporcionar éster metílico del ácido 3-(2-metil-5-propil-oxazol-4-il)-benzoico (0,47 g) como un aceite amarillo claro.  
20

d) Terc-butil éster del ácido 3-[3-(2-Metil-5-propil-oxazol-4-il)-fenil]-3-oxo-propiónico

Se trató éster metílico del ácido 3-(2-Metil-5-propil-oxazol-4-il)-benzoico (0,47 g) con terc-butil acetato de  
25 litio de acuerdo con el procedimiento general K (método b) para proporcionar terc-butil éster del ácido 3-[3-(2-metil-5-propil-oxazol-4-il)-fenil]-3-oxo-propiónico en bruto (0,58 g) como un aceite marrón claro.



Ejemplo K38

Terc-butil éster del ácido 3-[3-(5-Metil-tiazol-4-il)-fenil]-3-oxo-propiónico

a) Éster metílico del ácido 3-(5-Metil-tiazol-4-il)-benzoico

Una solución de éster metílico del ácido rac-3-(2-bromopropionil)-benzoico en bruto (2,71 g) y tioformamida (1,83 g) en EtOH (20 ml) se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se repartió entre AcOEt y salmuera, la fase orgánica se secó y se evaporó y el aceite residual se cromatografió en gel de sílice usando AcOEt/hexano (1:4) como eluyente para proporcionar éster metílico del ácido 3-(5-metil-tiazol-4-il)-benzoico (2,41 g) como un sólido blanco.

b) Terc-butil éster del ácido 3-[3-(5-Metil-tiazol-4-il)-fenil]-3-oxo-propiónico

Una muestra de éster metílico del ácido 3-(5-metil-tiazol-4-il)-benzoico (1,05 g) se trató con terc-butil acetato de litio de acuerdo con el procedimiento general K (método b) para proporcionar terc-butil éster del ácido 3-[3-(5-metil-tiazol-4-il)-fenil]-3-oxo-propiónico en bruto (1,9 g) como un aceite amarillo pálido.

Ejemplo K39

Terc-butil éster del ácido 3-[3-(2,5-Dimetil-tiazol-4-il)-fenil]-3-oxo-propiónico

a) Éster metílico del ácido 3-(2,5-Dimetil-tiazol-4-il)-benzoico

Una mezcla de éster metílico del ácido rac-3-(2-bromopropionil)-benzoico (6,78 g) y tioacetamida (5,63 g) se

calentó a 130 °C durante 20 min. La mezcla se repartió entre AcOEt y H<sub>2</sub>O, la fase orgánica se secó y se evaporó y el aceite residual se cromatografió en gel de sílice usando AcOEt/hexano (1:4) como eluyente para proporcionar éster metílico del ácido 3-(2,5-dimetil-tiazol-4-il)-benzoico (4,97 g) como un aceite amarillo.

b) Terc-butil éster del ácido 3-[3-(2,5-Dimetil-tiazol-4-il)-fenil]-3-oxo-propiónico

Una muestra de éster metílico del ácido 3-(2,5-dimetil-tiazol-4-il)-benzoico (0,99 g) se trató con terc-butil acetato de litio de acuerdo con el procedimiento general K (método b) para proporcionar terc-butil éster del ácido 3-[3-(2,5-dimetil-tiazol-4-il)-fenil]-3-oxo-propiónico (1,12 g) como un aceite amarillo pálido.

15 Ejemplo K40

Terc-butil éster del ácido 3-Oxo-3-[3-[5-metil-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-tiazol-4-il]-fenil]-propiónico

a) Éster metílico del ácido 3-(2-Hidroximetil-5-metil-tiazol-4-il)-benzoico

Una solución de éster metílico del ácido rac-3-(2-bromopropionil)-benzoico (2,71 g) y 2-(terc-butilcarboniloxi)-tioacetamida (2,1 g) en EtOH (20 mL) calentado en reflujo durante 6 h. La mezcla se repartió entre AcOEt y salmuera, y la fase orgánica se secó y se evaporó. Una solución del aceite residual y NaOMe (0,54 g) en MeOH (20 mL) se agitó a 60 °C durante 1 h. La solución se diluyó con AcOEt, se lavó con HCl 1N y salmuera, se secó y se evaporó para proporcio-

nar éster metílico del ácido 3-(2-hidroximetil-5-metil-tiazol-4-il)-benzoico (1,17 g) como cristales blancos, MS (ISP) 264,1 [(M+H)<sup>+</sup>].

b) Éster metílico del ácido 3-[5-Metil-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-tiazol-4-il]-benzoico

Una mezcla de éster metílico del ácido 3-(2-hidroximetil-5-metil-tiazol-4-il)-benzoico (1,05 g), dihidropirano (0,73 mL) y ácido p-toluenosulfónico hidrato (0,07 g) en AcOEt (10 mL) se agitó a 20 °C durante 1 h. La solución se diluyó con AcOEt, se lavó con solución al 5% de NaHCO<sub>3</sub> y con salmuera, se secó y se evaporó. El aceite residual se purificó por cromatografía en gel de sílice usando AcOEt/hexano (1:3) como eluyente para proporcionar éster metílico del ácido 3-[5-metil-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-tiazol-4-il]-benzoico (1,45 g) como un aceite amarillo pálido.

c) Terc-butil éster del ácido 3-Oxo-3-[3-[5-metil-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-tiazol-4-il]-fenil]-propiónico

Éster metílico del ácido 3-[5-Metil-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-tiazol-4-il]-benzoico (1,45 g) se trató con terc-butil acetato de litio de acuerdo con el procedimiento general K (método b) para proporcionar terc-butil éster del ácido 3-oxo-3-[3-[5-metil-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-tiazol-4-il]-fenil]-propiónico en bruto (2,13 g) como un aceite amarillo pálido.

Ejemplo K41

Terc-butil éster del ácido 3-Oxo-3-[3-[5-propil-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-tiazol-2-il]-fenil]-

propiónicoa) Éster metílico del ácido 3-(2-Hidroximetil-5-metil-tiazol-4-il)-benzoico

Una muestra de éster metílico del ácido rac- 3-(2-bromo-  
5 pentanoil)-benzoico (0,60 g) y 2-(terc-  
butilcarboniloxi)tioacetamida (0,36 g) en EtOH (4 mL) ca-  
lentado a reflujo durante 5 h. La mezcla se repartió entre  
AcOEt y solución al 5% de NaHCO<sub>3</sub>, la fase orgánica se lavó  
con salmuera, se secó y se evaporó. Una solución del aceite  
10 residual y de NaOMe (0,13 g) en MeOH (10 mL) se agitó a 60  
°C durante 30 min. La solución se diluyó con AcOEt, se lavó  
con HCl 1N y salmuera, se secó y se evaporó para proporcio-  
nar éster metílico del ácido 3-(2-hidroximetil-5-metil-  
tiazol-4-il)-benzoico (0,44 g) como un aceite.

15 b) Éster metílico del ácido 3-[5-Propil-4-(tetrahydro-  
piran-2-iloximetil)-tiazol-2-il]-benzoico

Éster metílico del ácido 3-(2-hidroximetil-5-metil-tiazol-  
4-il)-benzoico (0,38 g), dihidropirano (0,73 mL) y ácido p-  
toluenosulfónico hidrato (0,07 g) en AcOEt (10 mL) se agi-  
20 taron a 20 °C durante 1 h. La solución se diluyó con AcOEt,  
se lavó con una solución al 5% de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secó  
y se evaporó. El aceite residual se purificó por cromato-  
grafía en gel de sílice usando AcOEt/hexano (1:3) como elu-  
yente para proporcionar éster metílico del ácido 3-[5-  
25 propil-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-tiazol-2-il]-  
benzoico (0,36 g) como un aceite amarillo pálido.

c) Terc-butil éster del ácido 3-Oxo-3-[3-[5-propil-4-  
(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-tiazol-2-il]-fenil]-

propiónico

Éster metílico del ácido 3-[5-Propil-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-tiazol-2-il]-benzoico (0,34 g) se trató con terc-butil acetato de litio de acuerdo con el procedimiento general K (método b) para proporcionar terc-butil éster del ácido 3-oxo-3-[3-[5-propil-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-tiazol-2-il]-fenil]-propiónico en bruto (0,42 g) como un aceite amarillo pálido.

Ejemplo K42

10 Terc-butil éster del ácido 3-Oxo-3-[3-[2-metil-5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-tiazol-4-il]-fenil]-propiónico

a) Éster metílico del ácido 3-(5-Bromometil-2-metil-tiazol-4-il)-benzoico

15 Una mezcla de éster metílico del ácido 3-(2,5-dimetil-tiazol-4-il)-benzoico (3,96 g), N-bromosuccinimida (3,13 g) y  $\alpha,\alpha'$ -bis(isobutironitrilo) (0,02 g) en  $\text{CCl}_4$  (60 mL) calentado a reflujo durante 30 min. La mezcla enfriada se filtró y el solvente se evaporó para proporcionar éster metílico del ácido 3-(5-bromometil-2-metil-tiazol-4-il)-benzoico en bruto (6,2 g) como un aceite.

b) Éster metílico del ácido 3-(5-Hidroximetil-2-metil-tiazol-4-il)-benzoico

25 Éster metílico del ácido 3-(5-bromometil-2-metil-tiazol-4-il)-benzoico se agitó en DMF (16 mL) junto con KOAc (2,35 g) a 20 °C durante 20 min. MeOH (32 mL) y se añadió NaOMe (0,86 g) y la agitación continuó a 50 °C durante 30 min. La mezcla se repartió entre AcOEt y salmuera y la fase orgáni-

ca se secó y se evaporó. El aceite residual se cromatografió en gel de sílice usando AcOEt/hexano (1:1) como eluyente para proporcionar éster metílico del ácido 3-(5-hidroximetil-2-metil-tiazol-4-il)-benzoico (2,93 g) como un sólido blanco.

c) Éster metílico del ácido 3-[2-Metil-5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-tiazol-4-il]-benzoico

Éster metílico del ácido 3-(5-Hidroximetil-2-metil-tiazol-4-il)-benzoico (0,38 g), dihidropirano (2,01 mL) y ácido p-toluenosulfónico hidrato (0,21 g) en AcOEt (25 mL) se agitó a 20 °C durante 1 h. La solución se diluyó AcOEt, se lavó con una solución al 5% de NaHCO<sub>3</sub> y con salmuera, se secó y se evaporó. El aceite residual se purificó por cromatografía en gel de sílice usando AcOEt/hexano (1:3) como eluyente para proporcionar éster metílico del ácido 3-[2-metil-5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-tiazol-4-il]-benzoico (3,8 g) como un aceite amarillo pálido.

d) Terc-butil éster del ácido 3-Oxo-3-[3-[2-metil-5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-tiazol-4-il]-fenil]-propiónico

Éster metílico del ácido 3-[2-Metil-5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-tiazol-4-il]-benzoico se trató con terc-butil acetato de litio de acuerdo con el procedimiento general K (método b) para proporcionar terc-butil éster del ácido 3-oxo-3-[3-[2-metil-5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-tiazol-4-il]-fenil]-propiónico en bruto (5,45 g) como un aceite amarillo pálido.

Ejemplo K43

-117-

Terc-butil éster del ácido 3-Oxo-3-([5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-tiazol-4-il]-fenil)-propiónico

a) Éster metílico del ácido 3-(5-Bromometil-tiazol-4-il)-benzoico

5 Una mezcla de éster metílico del ácido 3-(5-metil-tiazol-4-il)-benzoico (2,40 g), N-bromosuccinimida (2,01 g) y  $\alpha,\alpha'$ -bis(isobutironitrilo) (0,02 g) en  $\text{CCl}_4$  (40 mL) calentado a reflujo durante 30 min. La mezcla enfriada se filtró y el solvente se evaporó para proporcionar éster metílico del  
10 ácido 3-(5-bromometil-tiazol-4-il)-benzoico en bruto (3,36 g) como un aceite.

b) Éster metílico del ácido 3-(5-Hidroximetil-tiazol-4-il)-benzoico

Éster metílico del ácido 3-(5-Bromometil-tiazol-4-il)-  
15 benzoico se agitó en DMF (10 mL) junto con KOAc (1,52 g) a 20 °C durante 30 min. Se añadieron MeOH (20 mL) y NaOMe (0,84 g) y la agitación continuó a 50 °C durante 30 min. La mezcla se repartió entre AcOEt y salmuera y la fase orgánica se secó y se evaporó. El aceite residual se cromatogra-  
20 fió en gel de sílice usando AcOEt/hexano (1:2) como eluyente para proporcionar éster metílico del ácido 3-(5-hidroximetil-tiazol-4-il)-benzoico (1,43 g) como un sólido blanco.

c) Éster metílico del ácido 3-[5-(Tetrahydro-piran-2-iloximetil)-tiazol-4-il]-benzoico

Éster metílico del ácido 3-(5-Hidroximetil-tiazol-4-il)-benzoico (1,25 g), dihidropirano (0,84 mL) y p-toluenosulfónico ácido hidrato (0,10 g) en AcOEt (12 mL) se

-118-

agitaron a 20 °C durante 3 h. La solución se diluyó con AcOEt, se lavó con una solución al 5% de NaHCO<sub>3</sub> y con salmuera, se secó y se evaporó. El aceite residual se purificó por cromatografía en gel de sílice usando AcOEt/hexano (1:3) como eluyente para proporcionar éster metílico del ácido 3-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-tiazol-4-il]-benzoico (1,60 g) como un aceite amarillo pálido.

d) Terc-butil éster del ácido 3-Oxo-3-[[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-tiazol-4-il]-fenil]-propiónico

10 Éster metílico del ácido 3-[5-(Tetrahydro-piran-2-iloximetil)-tiazol-4-il]-benzoico se trató con terc-butil acetato de litio de acuerdo con el procedimiento general K (método b) para proporcionar terc-butil éster del ácido 3-oxo-3-[[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-tiazol-4-il]-fenil]-propiónico en bruto (2,3 g) como un aceite amarillo pálido.

#### Ejemplo K44

Terc-butil éster del ácido 3-[3-(2-Isopropil-3H-imidazol-4-il)-fenil]-3-oxo-propiónico

20 a) Éster metílico del ácido 3-Dihidroxiacetil-benzoico

Una mezcla de ácido 3-(2-bromo-acetil)-benzoico (2,43 g), DMSO (17 mL) y HBr 48% (3,4 mL) se calentó a 55 °C durante 30 min. La mezcla se repartió entre AcOEt y H<sub>2</sub>O y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó para proporcionar éster metílico del ácido 3-dihidroxiacetil-benzoico (1,06 g) como un sólido blanco.

b) Éster metílico del ácido 3-(2-Isopropil-3H-imidazol-4-il)-benzoico



Una solución de éster metílico del ácido 3-dihidroxiacetilbenzoico (0,36 g) y 2-metil-propionaldehído (0,24 mL) en  $\text{NH}_3$  acuoso al 5% (6 mL) se calentó a 100 °C durante 1h. La mezcla se evaporó al vacío y la solución del residuo en una  
5 mezcla de MeOH (10 mL) y 4NHCl/Et<sub>2</sub>O (2 mL) se calentó a 40 °C durante 18 h. La solución se concentró al vacío, se diluyó con AcOEt, se lavó con sat. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solución y salmuera, se secó y se evaporó. El residuo se cromatografió en gel de sílice usando AcOEt como eluyente para proporcionar éster  
10 metílico del ácido 3-(2-isopropil-3H-imidazol-4-il)-benzoico (0,37 g) como un aceite amarillo pálido.

c) Terc-butil éster del ácido 3-[3-(2-Isopropil-3H-imidazol-4-il)-fenil]-3-oxo-propiónico

Éster metílico del ácido 3-(2-Isopropil-3H-imidazol-4-il)-benzoico se trató con terc-butil acetato de litio de acuerdo con el procedimiento general K (método b) para proporcionar terc-butil éster del ácido 3-[3-(2-isopropil-3H-imidazol-4-il)-fenil]-3-oxo-propiónico en bruto (0,25 g)  
15 como un aceite amarillo pálido.

20 Los siguientes ejemplos se refieren a la preparación de 6-aryl-2,2-dimetil-[1,3]dioxin-4-onas (fórmula general IV), que sirven como bloques de construcción en la síntesis de los compuestos diana (Esquema Sintético H):

Procedimiento general L

25 Preparación de 6-aryl-2,2-dimetil-[1,3]dioxin-4-onas

Método a)

Las 6-aryl-2,2-dimetil-[1,3]dioxin-4-onas se prepararon a partir de ácidos 3-aryl-3-oxo-propiónicos y una cant. cata-

lítica de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc. o ácido trifluoroacético (TFA) en acetato de isopropenilo a 23 °C de acuerdo al *Chem. Pharm. Bull.* 1983, 31, 1896. Los productos finales se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice con hexano/EtOAc.

Método b)

Las 6-aril-2,2-dimetil-[1,3]dioxin-4-onas se prepararon a partir de terc-butil 3-aril-3-oxo-propionatos por tratamiento con anhídrido trifluoroacético (TFAA) en una mezcla de TFA y acetona a 23 °C de acuerdo a *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 2253. Los productos finales fueron purificados, si fue necesario, por cromatografía en columna de gel de sílice con hexano/EtOAc.

Ejemplo L1

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 cloruro de 3-cianobenzoilo (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 acuerdo al procedimiento general M (método c2). El material en bruto (1,04 g) se transformó en el compuesto del título por agitación en acetato de isopropenilo de y TFA de acuerdo al procedimiento general L (método a). Obtenido como un sólido amarillo claro (0,8 g).

25 MS (EI) 229 ( $\text{M}^+$ ); pf 138 °C (dec.).

Ejemplo L2

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

-121-

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido 3-(2-ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propiónico (Ejemplo M10) por agitación en TFA/acetona con TFAA de acuerdo al procedimiento general L (método b). Obtenido  
5 como un sólido marrón (3,30 g).

MS (EI) 230 ( $M^+$ ); pf 132 °C (dec.).

#### Ejemplo L3

##### 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 cloruro de 3-(1H-imidazol-1-il)benzoilo  
10 hidroccloruro [preparado por tratamiento de ácido 3-(1H-imidazol-1-il)-benzoico (*J. Med. Chem.* 1987, 30, 1342; CAS-No. [108035-47-8] con  $\text{SOCl}_2$ ) y bis(trimetilsilil)malonato con  $\text{Et}_3\text{N}$  y  $\text{LiBr}$  en  $\text{CH}_3\text{CN}$  a 0 °C de acuerdo al procedimiento  
15 general K (método c1). El material en bruto transformado en el compuesto del título por agitación en acetato de isopropenilo y  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc. de acuerdo al procedimiento general L (método a). Obtenido como un semisólido naranja (617 mg).

MS (EI) 270 ( $M^+$ ).

20

#### Ejemplo L4

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

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido 3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-  
25 propiónico (Ejemplo K23) por agitación en TFA/acetona con TFAA de acuerdo al procedimiento general L (método b). Obtenido como un sólido beige (7,80 g).

MS (EI) 271 ( $M^+$ ); pf 144-147 °C (dec.).

**Procedimiento general M:**

Preparación de terc-butil éster del ácido {2-[3-aril-3-oxo-propionilamino]-fenil}-carbámico por reacción de terc-butil ésteres del ácido (2-amino-fenil)-carbámico con etilo o  
5 terc-butil 3-aril-3-oxo-propionatos o 6-aril-2,2-dimetil-[1,3]dioxin-4-onas:

Una mezcla de terc-butil éster del ácido (2-amino-fenil)-carbámico o (1,0-1,2 mmol) y (1,0-1,5 mmol) del etil o  
10 terc-butil 3-aril-3-oxo-propionato o 6-aril-2,2-dimetil-[1,3]dioxin-4-ona calentado en tolueno (4-8 mL) de 80 °C a 120 °C hasta que la ccf indicó un consumo completo del componente minoritario. La solución se dejó enfriar a 23 °C, donde normalmente el producto cristaliza (en los casos donde la cristalización no apareció, se indujo por adición de  
15 hexano o éter, alternativamente la mezcla de reacción se sujetó directamente a cromatografía en columna de gel de sílice). El sólido se filtró, se lavó con éter o mezclas de éter/hexano y se secó al vacío para proporcionar terc-butil ésteres del ácido {2-[3-aril-3-oxo-propionilamino]-fenil}-  
20 carbámico, que se usó directamente en los siguientes pasos o - si fue necesario - se purificó por recristalización o por cromatografía en columna de gel de sílice.

Ejemplo M1

Terc-butil éster del ácido {4-Cloro-2-[3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-5-dimetilamino-fenil}-carbámico  
25

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-4-cloro-5-dimetilamino-fenil)-carbámico (Ejemplo J1) (0,5 mmol) y éster etílico del ácido

3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-propiónico [CAS-No. 62088-13-5; preparado a partir de cloruro de 3-cianobenzilo de acuerdo al procedimiento general K, método a] (0,55 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido  
5 blanco (160 mg).

MS (ISP) 457 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 159-163 °C.

#### Ejemplo M2

Terc-butil éster del ácido {4-Cloro-5-dimetilamino-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-fenil)-carbámico  
10

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-4-cloro-5-dimetilamino-fenil)-carbámico (Ejemplo J1) (143 mg, 0,5 mmol) y éster etílico del ácido 3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-propiónico  
15 (Ejemplo K1) (150 mg, 0,58 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido beige (160 mg).

MS (ISP) 499 [(M+H)<sup>+</sup>] y 501 [(M+2+H)<sup>+</sup>]; pf 136-137 °C.

#### Ejemplo M3

Terc-butil éster del ácido (RS)-[4-Cloro-5-dimetilamino-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-fenil]-carbámico  
20

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-4-cloro-5-dimetilamino-fenil)-carbámico (Ejemplo J1) (143 mg, 0,5 mmol) y terc-butil éster del ácido (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propiónico (Ejemplo  
25 K5) (250 mg, 0,62 mmol) de acuerdo con el procedimiento

general M. Obtenido como un aceite amarillo (257 mg).

MS (ISP) 613 [(M+H)<sup>+</sup>] y 615 [(M+2+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo M4

5 Terc-butil éster del ácido {2-[3-(3-Ciano-fenil)-3-oxo-  
propionilamino]-5-dimetilamino-4-feniletinil-fenil)-  
carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
éster del ácido (2-amino-4-cloro-5-dimetilamino-fenil)-  
carbámico (Ejemplo J2) y 3-(2,2-dimetil-6-oxo-6H-  
10 [1,3]dioxin-4-il)-benzonitrilo (Ejemplo L1) de acuerdo con  
el procedimiento general M. Obtenido como un sólido naranja  
(108 mg).

MS (ISP) 523 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo M5

15 Terc-butil éster del ácido {5-Dimetilamino-2-[3-oxo-3-(3-  
[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-4-feniletinil-  
fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
éster del ácido (2-amino-4-cloro-5-dimetilamino-fenil)-  
20 carbámico (Ejemplo J2) y éster etílico del ácido 3-oxo-3-  
(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-propiónico (Ejemplo K1) de  
acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como un  
sólido naranja (148 mg).

MS (ISP) 565 [(M+H)<sup>+</sup>].

25

Ejemplo M6

Terc-butil éster del ácido (4-Cloro-5-dimetilamino-2-{3-[3-  
(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-  
fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-4-cloro-5-dimetilamino-fenil)-carbámico (Ejemplo J1) (143 mg, 0,5 mmol) y terc-butil éster del ácido 3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propiónico (Ejemplo K4) (450 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido blanco (136 mg).

MS (ISP) 513 [(M+H)<sup>+</sup>] y 515 [(M+2+H)<sup>+</sup>]; pf 109-114 °C.

#### Ejemplo M7

10 Terc-butil éster del ácido (RS)-[2-Dimetilamino-2',3'-difluoro-5-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-bifenil-4-il]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (5-amino-2-dimetilamino-2',3'-difluoro-bifenil-4-il)-carbámico (Ejemplo J3) y terc-butil éster del ácido (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propiónico (Ejemplo K5) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido amarillo (253 mg).

MS (ISP) 691 [(M+H)<sup>+</sup>]. .

#### Ejemplo M8

25 Terc-butil éster del ácido {2-Dimetilamino-2',3'-difluoro-5-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-bifenil-4-il}-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (5-amino-2-dimetilamino-2',3'-difluoro-bifenil-4-il)-carbámico (Ejemplo J3) y éster etílico del

ácido 3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-propiónico (Ejemplo K1) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido amarillo (253 mg). MS (ISP) 577 [(M+H)<sup>+</sup>].

5

Ejemplo M9

Terc-butil éster del ácido {5-[3-(3-Ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-2-dimetilamino-2',3'-difluoro-bifenil-4-il}-carbámico

10

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (5-amino-2-dimetilamino-2',3'-difluoro-bifenil-4-il)-carbámico (Ejemplo J3) 3-(2,2-dimetil-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-il)-benzonitrilo (Ejemplo L1) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido amarillo (145 mg).

15

MS (ISP) 535 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo M10

Terc-butil éster del ácido (4-Cloro-5-dimetilamino-2-{3-[2-(3-metil-isoxazol-5-il)-piridin-4-il]-3-oxo-propionilamino}fenil)-carbámico

20

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-4-cloro-5-dimetilamino-fenil)-carbámico (Ejemplo J1) (143 mg, 0,5 mmol) y terc-butil éster del ácido 3-[2-(3-metil-isoxazol-5-il)-piridin-4-il]-3-oxo-propiónico (Ejemplo K6) (170 mg, 0,56 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido marrón (206 mg).

25

MS (ISP) 514 [(M+H)<sup>+</sup>] y 516 [(M+2+H)<sup>+</sup>]; pf 181-183 °C.

Ejemplo M11



Terc-butil éster del ácido (4-Cloro-5-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-2-{3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
5 éster del ácido (2-amino-4-cloro-5-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-fenil)-carbámico (Ejemplo J4) (165 mg, 0,5 mmol) y  
terc-butil éster del ácido 3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propiónico (Ejemplo K4) (165 mg, 0,55 mmol) de  
acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una  
10 sustancia amarilla amorfa (207 mg).

MS (ISP) 557 [(M+H)<sup>+</sup>] y 559 [(M+2+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo M12

Terc-butil éster del ácido (4-Cloro-5-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-2-{3-[2-(3-metil-isoxazol-5-il)-piridin-4-il]-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
éster del ácido (2-amino-4-cloro-5-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-fenil)-carbámico (Ejemplo J4) (165 mg, 0,5 mmol) y  
terc-butil éster del ácido 3-[2-(3-metil-isoxazol-5-il)-piridin-4-il]-3-oxo-propiónico (Ejemplo K6) (151 mg, 0,5  
20 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido  
como un sólido amarillo (190 mg).

MS (ISP) 558 [(M+H)<sup>+</sup>] y 560 [(M+2+H)<sup>+</sup>]; pf 148 °C.

#### Ejemplo M13

25 Terc-butil éster del ácido (RS)-[4-Cloro-5-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido {2-amino-4-cloro-5-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-fenil}-carbámico (Ejemplo J4) (165 mg, 0,5 mmol) y terc-butil éster del ácido (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-  
5 piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propiónico (Ejemplo K5) (200 mg, 0,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una sustancia amarilla amorfa (160 mg).

MS (ISP) 657 [(M+H)<sup>+</sup>] y 659 [(M+2+H)<sup>+</sup>].

10

#### Ejemplo M14

Terc-butil éster del ácido {4-Cloro-5-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido {2-amino-4-cloro-5-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-fenil}-carbámico (Ejemplo J4) (165 mg, 0,5 mmol) y éster etílico del ácido 3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-propiónico (Ejemplo K1) (165 mg, 0,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una sustancia amarilla amorfa (167 mg).

20

MS (ISP) 543 [(M+H)<sup>+</sup>] y 545 [(M+2+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo M15

{4-Cloro-2-[3-(2-ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propionilamino]-5-dimetilamino-fenil}-carbámico Terc-butil éster del ácido

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-cloro-5-dimetilamino-fenil)-carbámico terc-butil éster del ácido (Ejemplo J1) (143 mg, 0,5 mmol) y terc-butil éster del ácido 3-(2-ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propiónico (Ejem-

25

plo K3) (123 mg, 0,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido amarillo (155 mg).

MS (ISP) 458 [(M+H)<sup>+</sup>] y 460 [(M+2+H)<sup>+</sup>]; pf 110 °C.

#### Ejemplo M16

- 5 Terc-butil éster del ácido (4-Cloro-5-dimetilamino-2-{3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-4-cloro-5-dimetilamino-fenil)-carbámico (Ejemplo J1) (143 mg, 0,5 mmol) y terc-butil éster del ácido 3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-oxo-propiónico (Ejemplo K7) (180 mg, 0,6 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una sustancia amarilla amorfa (160 mg).

- 15 MS (ISP) 512 [(M+H)<sup>+</sup>] y 514 [(M+2+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo M17

Terc-butil éster del ácido (RS)-[5-Dimetilamino-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil})-propionilamino)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico

- 20 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluorometil-fenil)-carbámico (Ejemplo J6) (160 mg, 0,5 mmol) y terc-butil éster del ácido (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propiónico (Ejemplo K5) (201 mg, 0,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una sustancia amarilla amorfa (247 mg).

MS (ISP) 647 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo M18

Terc-butil éster del ácido (5-Dimetilamino-2-(3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino)-4-trifluorometil-fenil)-carbámico

- 5 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluorometil-fenil)-carbámico (Ejemplo J6) (160 mg, 0,5 mmol) y terc-butil éster del ácido 3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propiónico (Ejemplo K4) (151 mg, 0,5 mmol) de acuerdo  
10 con el procedimiento general M. Obtenido como una sustancia amarilla amorfa (94 mg).

MS (ISP) 547 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo M19

- Terc-butil éster del ácido (4-Cloro-5-dimetilamino-2-(3-[3-(5-dimetilaminometil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino)-fenil)-carbámico

- El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-4-cloro-5-dimetilamino-fenil)-carbámico (Ejemplo J1) (143 mg, 0,5 mmol) y terc-butil éster del ácido 3-[3-(5-dimetilaminometil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-3-oxo-propiónico (Ejemplo K8) (172 mg, 0,5 mmol)  
20 de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una sustancia amarilla amorfa (176 mg).

MS (ISP) 556 [(M+H)<sup>+</sup>] y 558 [(M+2+H)<sup>+</sup>].

25

Ejemplo M20

Terc-butil éster del ácido (4-Cloro-5-dimetilamino-2-(3-[3-(3-metoximetil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino)-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-4-cloro-5-dimetilamino-fenil)-carbámico (Ejemplo J1) y terc-butil éster del ácido 3-[3-(3-metoximetil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propiónico (Ejemplo K9) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido amarillo (205 mg). MS (ISP) 543 [(M+H)<sup>+</sup>] y 545 [(M+2+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo M21

10 Terc-butil éster del ácido (2-[3-(2-Ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propionilamino]-5-dimetilamino-4-trifluorometil-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluorometil-fenil)-carbámico (Ejemplo J6) (319 mg, 1,0 mmol) y terc-butil éster del ácido 3-(2-ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propiónico (Ejemplo K3) (246 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una sustancia amarilla amorfa (297 mg).

MS (ISP) 492 [(M+H)<sup>+</sup>].

20

#### Ejemplo M22

Terc-butil éster del ácido [2'-Fluoro-5-[3-(3-imidazol-1-il-fenil)-3-oxo-propionilamino]-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-bifenil-4-il]-carbámico

25 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [5-amino-2'-fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-bifenil-4-il]-carbámico (Ejemplo J5) (200 mg, 0,5 mmol) y 6-(3-imidazol-1-il-fenil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxin-4-ona (Ejemplo L3) (160 mg, 0,5 mmol) de acuerdo con el

procedimiento general M. Obtenido como una sustancia marrón amorfa (167 mg).

MS (ISP) 492 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo M23

5 Terc-butil éster del ácido [2'-Fluoro-5-{3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-bifenil-4-il]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [5-amino-2'-fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-bifenil-4-il]-carbámico (Ejemplo J5) (200 mg, 0,5 mmol) y terc-butil éster del ácido 3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propiónico (Ejemplo K4) (160 mg, 0,53 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido blanco (40 mg).

15 MS (ISN) 626 [(M-H)<sup>-</sup>]; pf 121-123 °C.

Ejemplo M24

Terc-butil éster del ácido [2'-Fluoro-5-{3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-propionilamino}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-bifenil-4-il]-carbámico

20 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [5-amino-2'-fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-bifenil-4-il]-carbámico (Ejemplo J5) (200 mg, 0,5 mmol) y éster etílico del ácido 3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-propiónico (Ejemplo K1) (150 mg, 0,57 mmol) de  
25 acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido amarillo claro (110 mg).

MS (ISP) 614 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 54-56 °C.

Ejemplo M25

Terc-butil éster del ácido (RS)-[2'-Fluoro-5-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-bifenil-4-il]-carbámico

- 5 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [5-amino-2'-fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-bifenil-4-il]-carbámico (Ejemplo J5) (200 mg, 0,5 mmol) y terc-butil éster del ácido (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propiónico (Ejemplo K5) (220 mg, 0,55 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como un aceite amarillo (100 mg).

Ejemplo M26

- 15 Terc-butil éster del ácido (RS)-[4-Cloro-5-(etil-metil-amino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-fenil]-carbámico

- 20 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2-amino-4-cloro-5-(etil-metil-amino)-fenil]-carbámico (Ejemplo J7) (300 mg, 1,0 mmol) y terc-butil éster del ácido (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propiónico (Ejemplo K5) (402 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una espuma amarilla (500 mg).

- 25 MS (ISP) 627,1 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo M27

Terc-butil éster del ácido (RS)-[4-Cloro-5-(metil-propil-amino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-fenil]-carbámico

5 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2-amino-4-cloro-5-(metil-propil-amino)-fenil]-carbámico (Ejemplo J8) (310 mg, 1,0 mmol) y terc-butil éster del ácido (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propiónico (Ejemplo K5) (402mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una espuma amarilla (410 mg).

MS (ISP) 641,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo M28

15 Terc-butil éster del ácido (RS)-[4-Cloro-5-(dietil-amino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2-amino-4-cloro-5-(dietil-amino)-fenil]-carbámico (Ejemplo J9) (310 mg, 1,0 mmol) y terc-butil éster del ácido (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propiónico (Ejemplo K5) (402 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una espuma amarilla (530 mg).

MS (ISP) 641,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

25

#### Ejemplo M29

Terc-butil éster del ácido (RS)-[4-Cloro-5-dimetilamino-2-(3-oxo-3-{3-[3-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-5-il]-fenil}-propionilamino)-fenil]-carbámico



El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-4-cloro-5-dimetilamino-fenil)-carbámico (Ejemplo J1) (143 mg, 0,5 mmol) y terc-butil éster del ácido (RS)-3-oxo-3-{3-[3-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-5-il]-fenil}-propiónico (Ejemplo K12) (201 mg, 0,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una espuma amarilla (530 mg).  
MS (ISP) 613,1 [(M+H)<sup>+</sup>] y 615 [(M+2+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo M30

10 Terc-butil éster del ácido (RS)-[4-Cloro-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-5-pirrolidin-1-il-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-4-cloro-5-pirrolidin-1-il-fenil)-carbámico (Ejemplo J10) y terc-butil éster del ácido (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propiónico (Ejemplo K5) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una espuma amarilla (228 mg).

20 MS (ISP) 639 [(M+H)<sup>+</sup>] y 641 [(M+2+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo M31

Terc-butil éster del ácido (5-Dimetilamino-2-{3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbámico

25 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluorometil-fenil)-carbámico (Ejemplo J6) (160 mg, 0,5 mmol) y terc-butil éster del ácido 3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-

fenil]-3-oxo-propiónico (Ejemplo K7) (150 mg, 0,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una espuma amarilla (90 mg).

MS (ISP) 546,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

5

#### Ejemplo M32

Terc-butil éster del ácido (RS)-[4-Cloro-5-dimetilamino-2-(3-{3-[3-metil-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-5-il]-fenil}-3-oxo-propionilamino)-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-4-cloro-5-dimetilamino-fenil)-carbámico (Ejemplo J1) y terc-butil éster del ácido (RS)-3-{3-[3-metil-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-5-il]-fenil}-3-oxo-propiónico (Ejemplo K13) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido amarillo claro (187 mg).

MS (ISN) 626 [(M-H)<sup>-</sup>] y 628 [(M+2-H)<sup>-</sup>].

#### Ejemplo M33

Terc-butil éster del ácido (RS)-[4-Cloro-5-(ciclopropil-metil-amino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2-amino-4-cloro-5-(ciclopropil-metil-amino)-fenil]-carbámico (Ejemplo J11) (156 mg, 0,5 mmol) y terc-butil éster del ácido (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propiónico (Ejemplo K5) (250 mg, 0,62 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido amarillo (215

mg).

MS (ISN) 637,1 [(M-H)<sup>-</sup>] y 639 [(M+2-H)<sup>-</sup>]; pf 47-49 °C.

Ejemplo M34

5 Terc-butil éster del ácido (5-Dimetilamino-2-{3-[3-(5-dimetilaminometil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluorometil-fenil)-carbámico (Ejemplo J6) (160 mg, 0,5 mmol) y terc-  
10 butil éster del ácido 3-[3-(5-dimetilaminometil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-3-oxo-propiónico (Ejemplo K8) (172 mg, 0,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una sustancia amarilla amorfa (195 mg).  
MS (ISN) 588 [(M-H)<sup>-</sup>].

15 Ejemplo M35

Terc-butil éster del ácido (RS)-[4-Cloro-5-dimetilamino-2-(3-{3-[2-metil-5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-2H-pirazol-3-il]-fenil}-3-oxo-propionilamino)-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
20 éster del ácido (2-amino-4-cloro-5-dimetilamino-fenil)-carbámico (Ejemplo J1) (200 mg, 0,7 mmol) y terc-butil éster del ácido (RS)-3-{3-[2-metil-5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-2H-pirazol-3-il]-fenil}-3-oxo-propiónico (Ejemplo K14) (290 mg, 0,7 mmol) de acuerdo con el procedimiento  
25 general M. Obtenido como una sustancia amarilla amorfa (329 mg).

MS (ISN) 624,0 [(M-H)<sup>-</sup>] y 626 [(M+2-H)<sup>-</sup>].

Ejemplo M36

Terc-butil éster del ácido (2-[3-(2-Ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propionilamino]-5-pirrolidin-1-il-4-trifluorometil-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
éster del ácido (2-amino-5-pirrolidin-1-il-4-trifluorometil-fenil)-carbámico (Ejemplo J12) (173 mg, 0,5 mmol) y  
terc-butil éster del ácido 3-(2-ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propiónico (Ejemplo K3) (150 mg, 0,61 mmol) de acuerdo con  
el procedimiento general M. Obtenido como un sólido amari-  
llo (140 mg).

MS (ISP) 518 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo M37

Terc-butil éster del ácido (RS)-[2-(3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-5-pirrolidin-1-il-4-trifluorometil-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
éster del ácido (2-amino-5-pirrolidin-1-il-4-trifluorometil-fenil)-carbámico (Ejemplo J12) (173 mg, 0,5  
mmol) y terc-butil éster del ácido (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-  
fenil}-propiónico (Ejemplo K5) (250 mg, 0,62 mmol) de  
acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una  
espuma naranja (168 mg).

MS (ISP) 673 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo M38

Terc-butil éster del ácido (RS)-[5-Dimetilamino-4-fluoro-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]-triazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-5-dimetilamino-4-fluoro-fenil)-carbámico (Ejemplo J13) (269 mg, 1,0 mmol) y terc-butil éster del ácido (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propiónico (Ejemplo K5) (401 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una sustancia amarilla amorfa (417 mg).

MS (ISN) 595 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Ejemplo M39

Terc-butil éster del ácido (5-Dimetilamino-2-{3-[3-(5-dimetilaminometil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-fluoro-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-5-dimetilamino-4-fluoro-fenil)-carbámico (Ejemplo J13) (269 mg, 1,0 mmol) y terc-butil éster del ácido 3-[3-(5-dimetilaminometil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-3-oxo-propiónico (Ejemplo K8) (344 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una sustancia amarilla amorfa (211 mg).

MS (ISN) 538 [(M-H)<sup>-</sup>].

25

#### Ejemplo M40

Terc-butil éster del ácido (RS)-[5-Dimetilamino-4-fluoro-2-(3-oxo-3-{3-[3-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-5-il]-fenil}-propionilamino)-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-5-dimetilamino-4-fluoro-fenil)-carbámico (Ejemplo J13) (269 mg, 1,0 mmol) y terc-butil éster del ácido (RS)-3-oxo-3-{3-[3-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-5-il]-fenil}-propiónico (Ejemplo K12) (401 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una sustancia amarilla amorfa (360 mg). MS (ISN) 595 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Ejemplo M41

10 Terc-butil éster del ácido (RS)-[5-Dimetilamino-2-(3-oxo-3-{3-[3-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-5-il]-fenil}-propionilamino)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluorometil-fenil)-carbámico (Ejemplo J6) (565 mg, 1,77 mmol) y terc-butil éster del ácido (RS)-3-oxo-3-{3-[3-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-5-il]-fenil}-propiónico (Ejemplo K12) (710 mg, 1,77 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una sustancia amarilla amorfa (721 mg). MS (ISN) 645 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Ejemplo M42

Terc-butil éster del ácido (RS)-[5-Dimetilamino-4-fluoro-2-(3-oxo-3-{3-[3-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-5-il]-fenil}-propionilamino)-fenil]-carbámico

25 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-5-dimetilamino-4-fluoro-fenil)-carbámico (Ejemplo J13) (269 mg, 1,0 mmol) y terc-butil éster del ácido 3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-

propiónico (Ejemplo K4) (301 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una sustancia amarilla amorfa (273 mg).

MS (ISP) 497 [(M+H)<sup>+</sup>].

5

#### Ejemplo M43

Terc-butil éster del ácido (RS)-[4-Cloro-5-dimetilamino-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-3-il]-fenil}-propionilamino)-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-4-cloro-5-dimetilamino-fenil)-carbámico (Ejemplo J1) y terc-butil éster del ácido (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-3-il]-fenil}-propiónico (Ejemplo K15) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una espuma amarilla (232 mg).

MS (ISN) 611,1 [(M-H)<sup>-</sup>] y 613 [(M+2-H)<sup>-</sup>].

#### Ejemplo M44

Terc-butil éster del ácido (RS)-[4-Cloro-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-5-piperidin-1-il-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-4-cloro-5-piperidin-1-il-fenil)-carbámico (Ejemplo J14) y terc-butil éster del ácido (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3] triazol-1-il]-fenil}-propiónico (Ejemplo K5) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una espuma amarilla (257 mg).

MS (ISP) 653,2 [(M+H)<sup>+</sup>] y 655 [(M+2+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo M45

Terc-butil éster del ácido (RS)-[5-Dimetilamino-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-3-il]-fenil})-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil]-carbámico

5 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluoro-metil-fenil)-carbámico (Ejemplo J6) y terc-butil éster del ácido (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-

isoxazol-3-il]-fenil}-propiónico (Ejemplo K15) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una espuma amarilla clara (224 mg).

MS (ISP) 647,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo M46

15 Terc-butil éster del ácido {4-Cloro-5-dimetilamino-2-[3-oxo-3-(3-pirazol-1-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-4-cloro-5-dimetilamino-fenil)-carbámico (Ejemplo J1) y terc-butil éster del ácido 3-oxo-3-(3-pirazol-1-il-fenil)-propiónico (Ejemplo K16) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido amarillo claro (135 mg).

MS (ISP) 498 [(M+H)<sup>+</sup>] y 500 [(M+2+H)<sup>+</sup>]; pf 148-149 °C.

Ejemplo M47

25 Terc-butil éster del ácido {2-[3-(2-Ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propionilamino]-4-fluoro-5-pirrolidin-1-il-fenil}-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil



éster del ácido (2-amino-4-fluoro-5-pirrolidin-1-il-fenil)-  
carbámico (Ejemplo J15) y terc-butil éster del ácido 3-(2-  
ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propiónico (Ejemplo K3) de acuer-  
do con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido  
5 amarillo (196 mg).

MS (ISP) 468 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 231 °C (dec.).

#### Ejemplo M48

Terc-butil éster del ácido (4-Fluoro-2-{3-[3-(3-metil-  
isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-pirrolidin-1-  
10 il-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
éster del ácido (2-amino-4-fluoro-5-pirrolidin-1-il-fenil)-  
carbámico (Ejemplo J15) y terc-butil éster del ácido 3-[3-  
(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propiónico (Ejemplo  
15 K4) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido  
como un sólido amarillo claro (126 mg).

MS (ISP) 468 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 186 °C.

#### Ejemplo M49

Terc-butil éster del ácido (RS)-[4-Fluoro-2-(3-oxo-3-{3-[5-  
20 (tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-  
fenil}-propionilamino)-5-pirrolidin-1-il-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
éster del ácido (2-amino-4-fluoro-5-pirrolidin-1-il-fenil)-  
carbámico (Ejemplo J15) y terc-butil éster del ácido (RS)-  
25 3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3] tria-  
zol-1-il]-fenil}-propiónico (Ejemplo K5) de acuerdo con el  
procedimiento general M. Obtenido como un aceite naranja  
viscoso (268 mg).

MS (ISP) 623 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo M50

Terc-butil éster del ácido {5-Azetidin-1-il-4-cloro-2-[3-(2-ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propionilamino]-fenil}-

5 carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-5-azetidin-1-il-4-cloro-fenil)-carbámico (Ejemplo J16) y terc-butil éster del ácido 3-(2-ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propiónico (Ejemplo K3) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido amarillo (142 mg).

MS (ISP) 470 [(M+H)<sup>+</sup>] y 472 [(M+2+H)<sup>+</sup>]; pf 168 °C (dec.).

Ejemplo M51

Terc-butil éster del ácido (RS)-[2-(3-Oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-3-il]-fenil}-propionilamino)-5-pirrolidin-1-il-4-trifluorometil-fenil]-carbámico

15

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-5-pirrolidin-1-il-4-trifluorometil-fenil)-carbámico (Ejemplo J12) y terc-butil éster del ácido (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-3-il]-fenil}-propiónico (Ejemplo K15) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una espuma amarilla (522 mg).

20

25 MS (ISN) 671,2 [(M-H)<sup>-</sup>].

Ejemplo M52

Terc-butil éster del ácido {5-Azetidin-1-il-2-[3-(2-ciano-  
piridin-4-il)-3-oxo-propionilamino]-4-trifluorometil-  
fenil}-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
éster del ácido (2-amino-5-azetidin-1-il-4-trifluorometil-  
fenil)-carbámico (Ejemplo J17) y terc-butil éster del ácido  
3-(2-ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propiónico (Ejemplo K3) de  
acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como un  
sólido amarillo claro (131 mg).

MS (ISP) 470 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 166-167 °C.

#### Ejemplo M53

Terc-butil éster del ácido (5-Azetidin-1-il-2-{3-[3-(3-  
metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-  
trifluorometil-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
éster del ácido (2-amino-5-azetidin-1-il-4-trifluorometil-  
fenil)-carbámico (Ejemplo J17) y terc-butil éster del ácido  
3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propiónico (Ejem-  
plo K4) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido  
como una espuma amarilla clara (218 mg).

MS (ISN) 557,2 [(M-H)<sup>-</sup>]; pf 83-84 °C.

#### Ejemplo M54

Terc-butil éster del ácido (RS)-[5-Azetidin-1-il-2-(3-oxo-  
3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-  
il]-fenil}-propionilamino)-4-trifluorometil-fenil]-  
carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
éster del ácido (2-amino-5-azetidin-1-il-4-trifluorometil-

fenil)-carbámico (Ejemplo J17) y terc-butil éster del ácido (RS)-3-oxo-3-(3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil)-propiónico (Ejemplo K5) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una  
5 espuma amarilla (450 mg).

MS (ISN) 657,1 [(M-H)<sup>-</sup>]; pf 76-77 °C.

#### Ejemplo M55

Terc-butil éster del ácido {5-Dimetilamino-2-[3-oxo-3-(3-pirazol-1-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil)-carbámico  
10

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluorometil-fenil)-carbámico (Ejemplo J6) (319 mg, 1,0 mmol) y terc-butil éster del ácido 3-oxo-3-(3-pirazol-1-il-fenil)-  
15 propiónico (Ejemplo K16) (286 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una sustancia amarilla amorfa (485 mg).

MS (ISN) 530 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Ejemplo M56

Terc-butil éster del ácido {5-Dimetilamino-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-4-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil)-carbámico  
20

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluorometil-fenil)-carbámico (Ejemplo J6) (383 mg, 1,2 mmol) y éster etílico del ácido 3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-4-il-fenil)-  
25 propiónico [CAS-No. 335255-97-5] (259 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como un

sólido amarillo (290 mg).

MS (ISP) 533,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 58-62 °C.

#### Ejemplo M57

5 Terc-butil éster del ácido {5-Dimetilamino-2-[3-(3-imidazol-1-il-fenil)-3-oxo-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluorometil-fenil)-carbámico (Ejemplo J6) y 6-(3-imidazol-1-il-fenil)-  
10 2,2-dimetil-[1,3]dioxin-4-ona (Ejemplo L3) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como un aceite naranja (238 mg).

MS (ISP) 432 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo M58

15 Terc-butil éster del ácido (RS)-[4-Cloro-5-dimetilamino-2-(3-oxo-3-{3-[4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-pirazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-4-cloro-5-dimetilamino-fenil)-carbámico (Ejemplo J1) (429 mg, 1,5 mmol) y terc-butil éster del ácido (RS)-3-oxo-3-{3-[4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-pirazol-1-il]-fenil}-propiónico (Ejemplo K17) (601 mg, 1,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una sustancia amarilla amorfa (710 mg).

25 MS (ISN) 610 [(M-H)<sup>-</sup>] y 612 [(M+2-H)<sup>-</sup>].

#### Ejemplo M59

Terc-butil éster del ácido (RS)-[5-Dimetilamino-2-(3-oxo-3-{3-[4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-pirazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
éster del ácido (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluorometil-  
fenil)-carbámico (Ejemplo J6) (479 mg, 1,5 mmol) y terc-  
butil éster del ácido (RS)-3-oxo-3-{3-[4-(tetrahydro-piran-  
2-iloximetil)-pirazol-1-il]-fenil}-propiónico (Ejemplo K17)  
(601 mg, 1,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento general  
M. Obtenido como una sustancia rosa amorfa (641 mg).  
MS (ISN) 644 [(M-H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo M60

Terc-butil éster del ácido (RS)-[5-Dimetilamino-2-(3-{3-[3-metil-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-5-il]-fenil}-3-oxo-propionilamino)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
éster del ácido (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluorometil-  
fenil)-carbámico (Ejemplo J6) y terc-butil éster del ácido  
(RS)-3-{3-[3-metil-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-  
isoxazol-5-il]-fenil}-3-oxo-propiónico (Ejemplo K13) de  
acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como un  
aceite rojo (424 mg).  
MS (ISN) 626 [(M-H)<sup>+</sup>].

25

#### Ejemplo M61

Terc-butil éster del ácido (RS)-[5-Dimetilamino-2-(3-oxo-3-{3-[4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-3-il]-fenil}-propionilamino)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluorometil-fenil)-carbámico (Ejemplo J6) y terc-butil éster del ácido (RS)-3-oxo-3-{3-[4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-

5 isoxazol-3-il]-fenil}-propiónico (Ejemplo K18) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido amarillo claro (145 mg).

MS (ISP) 647 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo M62

10 Terc-butil éster del ácido (RS)-(5-Dimetilamino-2-(3-[3-(2-metilsulfanil-imidazol-1-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino)-4-trifluorometil-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluorometil-fenil)-carbámico (Ejemplo J6) (319 mg, 1,0 mmol) y terc-butil éster del ácido 3-[3-(2-metilsulfanil-imidazol-1-il)-fenil]-3-oxo-propiónico [CAS-No. 335256-01-4] (432 mg, 1,3 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una sustancia marrón clara amorfa (493 mg).

20 MS (ISP) 333,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo M63

Terc-butil éster del ácido (RS)-[5-Dimetilamino-2-(3-[3-(2-metil-4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-2H-pirazol-3-il]-fenil)-3-oxo-propionilamino)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluorometil-fenil)-carbámico (Ejemplo J6) y terc-butil éster del ácido

(RS)-3-{3-[2-metil-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-2H-pirazol-3-il]-fenil}-3-oxo-propiónico (Ejemplo K19) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido rojo claro (576 mg).

5 MS (ISN) 658 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Ejemplo M64

Terc-butil éster del ácido {4-Cloro-5-dimetilamino-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbámico

10 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-4-cloro-5-dimetilamino-fenil)-carbámico (Ejemplo J1) y terc-butil éster del ácido 3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-propiónico [CAS-No. 335255-88-4] de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido  
15 como un sólido amarillo claro (427 mg).

MS (ISN) 497 [(M-H)<sup>-</sup>] y 499 [(M+2-H)<sup>-</sup>].

#### Ejemplo M65

Terc-butil éster del ácido {5-Dimetilamino-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil fenil}-carbámico

20 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluorometil-fenil)-carbámico (Ejemplo J6) y terc-butil éster del ácido 3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-propiónico [CAS-No.  
25 335255-88-4] de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido rojo claro (502 mg).

MS (ISN) 531 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Ejemplo M66



Terc-butil éster del ácido (2-[3-(3-Ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-5-dimetilamino-4-trifluorometil-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
5 éster del ácido (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluorometil-fenil)-carbámico (Ejemplo J6) (320 mg, 1,0 mmol) y 3-(2,2-dimetil-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-il)-benzonitrilo (Ejemplo L1) (275 mg, 1,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como un aceite rojo viscoso (196 mg).  
10 MS (ISN) 489,1 [(M-H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo M67

Terc-butil éster del ácido (RS)-[5-(Ciclopropilmetil-metil-amino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-4-  
15 trifluorometil-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
éster del ácido [2-amino-5-(ciclopropilmetil-metil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico (Ejemplo J18) (719 mg, 2,0 mmol) y terc-butil éster del ácido (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-  
20 fenil}-propiónico (Ejemplo K5) (803 mg, 2,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una sustancia amarilla amorfa (985 mg).  
MS (ISP) 687 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### 25 Ejemplo M68

Terc-butil éster del ácido [2-[3-(2-Ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propionilamino]-5-(ciclopropilmetil-metil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2-amino-5-(ciclopropilmetil-metil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico (Ejemplo J18) (180 mg, 0,5 mmol) y terc-butil éster del ácido 3-(2-ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propiónico (Ejemplo K3) (123 mg, 0,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una sustancia amarilla amorfa (206 mg).

MS (ISP) 532 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo M69

10 Terc-butil éster del ácido (RS)-{5-Dimetilamino-2-[3-oxo-3-(3-{2-[2-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-etil]-2H-pirazol-3-il}-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluoro-metil-fenil)-carbámico (Ejemplo J6) (639 mg, 2,0 mmol) y terc-butil éster del ácido (RS)-3-oxo-3-(3-{2-[2-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-etil]-2H-pirazol-3-il}-fenil)-propiónico (Ejemplo K20) (829 mg, 2,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una sustancia rosa amorfa (272 mg).

20 MS (ISN) 658 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Ejemplo M70

Terc-butil éster del ácido [2-[3-(2-Ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propionilamino]-5-(ciclopropil-metil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico

25 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2-amino-5-(ciclopropil-metil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico (Ejemplo J19) (259 mg, 0,75

mmol) y terc-butil éster del ácido 3-(2-ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propiónico (Ejemplo K3) (192 mg, 0,78 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido amarillo (228 mg).

5 MS (ISN) 516,2 [(M-H)<sup>+</sup>]; pf 114-116 °C.

Ejemplo M71

Terc-butil éster del ácido {2-Dimetilamino-2'-fluoro-5-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-bifenil-4-il)-carbámico

10 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (5-amino-2-dimetilamino-2'-fluoro-bifenil-4-il)-carbámico (Ejemplo J20) (691 mg, 2,0 mmol) y 2,2-dimetil-6-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-[1,3]dioxin-4-ona (Ejemplo L4) (543 mg, 2,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido amarillo (820 mg).

Pf 125-135 °C.

Ejemplo M72

20 Terc-butil éster del ácido (RS)-{5-Dimetilamino-2-[3-oxo-3-(3-{5-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-[1,2,3]triazol-1-il}-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluoro-metil-fenil)-carbámico (Ejemplo J6) y terc-butil éster del ácido (RS)-3-oxo-3-(3-{5-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-[1,2,3]triazol-1-il}-fenil)-propiónico (Ejemplo K21) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como un

aceite rojo claro (527 mg).

MS (ISP) 577 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo M73

5 Terc-butil éster del ácido (RS)-[5-Dimetilamino-2-(3-oxo-3-  
{3-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-pirazol-1-il]-fenil}-  
propionilamino)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
éster del ácido (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluoro-metil-  
fenil)-carbámico (Ejemplo J6) y éster etílico del ácido  
10 (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-pirazol-  
1-il]-fenil}-propiónico (Ejemplo K22) de acuerdo con el  
procedimiento general M. Obtenido como un aceite marrón  
(179 mg).

MS (ISP) 646 [(M+H)<sup>+</sup>].

15

Ejemplo M74

Terc-butil éster del ácido {5-Dimetilamino-2-[3-oxo-3-(3-  
[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-4-  
trifluorometil-fenil}-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
20 éster del ácido (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluoro-metil-  
fenil)-carbámico (Ejemplo J6) (639 mg, 2,0 mmol) y 2,2-  
dimetil-6-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-[1,3]dioxin-4-ona  
(Ejemplo L4) (543 mg, 2,0 mmol) de acuerdo con el procedi-  
miento general M. Obtenido como un sólido rojo (915 mg).

25 MS (ISP) 533,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 79-81 °C.

Ejemplo M75

Terc-butil éster del ácido [2-[3-(2-Ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propionilamino]-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2-amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico (Ejemplo J21) y terc-butil éster del ácido 3-(2-ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propiónico (Ejemplo K3) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como un sólido marrón claro (262 mg).

MS (ISN) 545,0 [(M-H)<sup>-</sup>]; pf 158 °C (dec.).

#### Ejemplo M76

Terc-butil éster del ácido {2-[3-(3-Ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-4-dimetilamino-5-metil-fenil}-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-5-dimetilamino-4-metil-fenil)-carbámico (Ejemplo J22) (300 mg, 1,0 mmol) y terc-butil éster del ácido 3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-propiónico (Ejemplo K2) (245 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una espuma marrón clara (250 mg, 57%).

MS (ISP) 437,4 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo M77

Terc-butil éster del ácido (RS)-[5-Dimetilamino-4-metil-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3] triazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-5-dimetilamino-4-metil-fenil)-carbámico (Ejemplo J22) (265 mg, 1,0 mmol) y terc-butil

éster del ácido (RS)-3-oxo-3-(3-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil)-propiónico (Ejemplo K5) (402 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una espuma amarilla (420 mg, 71%).

5 MS (ISP) 593,5 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo M78

Terc-butil éster del ácido {5-Ciano-2-[3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-4-dimetilamino-fenil}-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-4-ciano-5-dimetilamino-fenil)-carbámico (Ejemplo J23) (276 mg, 1,0 mmol) y terc-butil éster del ácido 3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-propiónico (Ejemplo K2) (245 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una espuma marrón (290 mg, 65%).

15 MS (ISP) 448,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo M79

Terc-butil éster del ácido [2-[3-(3-Ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-5-metil-4-(metil-propil-amino)-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2-amino-4-metil-5-(metil-propil-amino)-fenil]-carbámico (Ejemplo J24) (293 mg, 1,0 mmol) y terc-butil éster del ácido 3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-propiónico (Ejemplo K2) (245 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como un aceite marrón claro (170 mg, 37%).

25 MS (ISP) 463,3 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Ejemplo M80

Terc-butil éster del ácido (RS)-[4-Metil-5-(metil-propil-amino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-fenil]-carbámico

- 5 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2-amino-4-metil-5-(metil-propil-amino)-fenil]-carbámico (Ejemplo J24) (293 mg, 1,0 mmol) y terc-butil éster del ácido (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propiónico (Ejemplo K5) (402 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una espuma amarilla (350 mg, 56%). MS (ISP) 621,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo M81

- 15 Terc-butil éster del ácido (RS)-[5-(Etil-metil-amino)-4-metil-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-fenil]-carbámico

- El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2-amino-5-(etil-metil-amino)-4-metil-fenil]-carbámico (Ejemplo J25) (279 mg, 1,0 mmol) y terc-butil éster del ácido (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propiónico (Ejemplo K5) (402 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una espuma amarilla (400 mg, 66%). MS (ISP) 607,1 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo M82

Terc-butil éster del ácido (RS)-[4-Ciano-5-dimetilamino-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
éster del ácido (2-amino-4-ciano-5-dimetilamino-fenil)-  
carbámico (Ejemplo J23) (276 mg, 1,0 mmol) y terc-butil  
éster del ácido (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-  
iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propiónico (Ejemplo  
K5) (402 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento ge-  
neral M. Obtenido como una espuma marrón clara (360 mg,  
59%).

MS (ISP) 602,1 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Ejemplo M83

Terc-butil éster del ácido (RS)-[4-Cloro-5-(isopropil-  
metil-amino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-  
iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-  
fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
éster del ácido [2-amino-4-cloro-5-(isopropil-metil-amino)-  
fenil]-carbámico (Ejemplo J26) (300 mg, 0,96 mmol) y terc-  
butil éster del ácido (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-  
2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propiónico (Ejem-  
plo K5) (383 mg, 0,96 mmol) de acuerdo con el procedimiento  
general M. Obtenido como un aceite amarillo claro (530 mg,  
86%).

MS (ISP) 639,2 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Ejemplo M84



Terc-butil éster del ácido [4-Metil-2-{3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(metil-propil-amino)-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de Terc-butil  
éster del ácido [2-amino-4-metil-5-(metil-propil-amino)-  
fenil]-carbámico (Ejemplo J24) (293 mg, 1,0 mmol) y terc-  
butil éster del ácido 3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-  
3-oxo- propiónico (Ejemplo K4) (301 mg, 1,0 mmol) de acuer-  
do con el procedimiento general M. Obtenido como una espuma  
amarilla clara (340 mg, 65%).

MS (ISP) 519,3 [(M-H)<sup>-</sup>].

Ejemplo M85

Terc-butil éster del ácido (4-Ciano-5-dimetilamino-2-{3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-  
fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
éster del ácido (2-amino-4-ciano-5-dimetilamino-fenil)-  
carbámico (Ejemplo J23) (276 mg, 1,0 mmol) y terc-butil  
éster del ácido 3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-  
propiónico (Ejemplo K4) (301 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con  
el procedimiento general M. Obtenido como una espuma marrón  
clara (320 mg, 64%).

MS (ISP) 504,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo M86

Terc-butil éster del ácido (5-(Etil-metil-amino)-4-metil-2-{3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-  
fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil

éster del ácido [2-amino-5-(etil-metil-amino)-4-metil-fenil]-carbámico (Ejemplo J25) (279 mg, 1,0 mmol) y terc-butil éster del ácido 3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propiónico (Ejemplo K4) (301 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una espuma marrón (390 mg, 77%).

MS (ISP) 505,3 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Ejemplo M87

10 Terc-butil éster del ácido (5-Dimetilamino-4-metil-2-{3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-5-dimetilamino-4-metil-fenil)-carbámico (Ejemplo J22) (265 mg, 1,0 mmol) y terc-butil éster del ácido 3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propiónico (Ejemplo K4) (301 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una espuma marrón (330 mg, 67%).

MS (ISP) 491,3 [(M-H)<sup>-</sup>].

20

#### Ejemplo M88

Terc-butil éster del ácido (RS)-[4-Cloro-5-(isobutil-metil-amino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-fenil]-carbámico

25 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2-amino-4-cloro-5-(isobutil-metil-amino)-fenil]-carbámico (Ejemplo J27) (328 mg, 1,0 mmol) y terc-butil éster del ácido (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-

-161-

2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propiónico (Ejemplo K5) (401 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una espuma marrón clara (330 mg, 50%).

5 MS (ISP) 655,1 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo M89

Terc-butil éster del ácido (4-Cloro-5-(isobutil-metil-amino)-2-{3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbámico

10 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2-amino-4-cloro-5-(isobutil-metil-amino)-fenil]-carbámico (Ejemplo J27) (328 mg, 1,0 mmol) y terc-butil éster del ácido 3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propiónico (Ejemplo K4) (301 mg, 1,0 mmol) de acuerdo  
15 con el procedimiento general M. Obtenido como una espuma amarilla clara (360 mg, 65%).

MS (ISP) 555,1 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo M90

Terc-butil éster del ácido (RS)-[4-Ciano-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-5-pirrolidin-1-il-fenil]-carbámico

20 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-4-ciano-5-pirrolidin-1-il-fenil)-carbámico (Ejemplo J28) (302 mg, 1,0 mmol) y terc-butil  
25 éster del ácido (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propiónico (Ejemplo K5) (401 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una espuma naranja clara (380 mg,

60%).

MS (ISP) 630,1 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo M91

5 Terc-butil éster del ácido (4-Ciano-2-{3-[3-(3-metil-  
isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-pirrolidin-1-  
il-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
éster del ácido (2-amino-4-ciano-5-pirrolidin-1-il-fenil)-  
carbámico (Ejemplo J28) (302 mg, 1,0 mmol) y terc-butil  
10 éster del ácido 3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-  
propiónico (Ejemplo K4) (301 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con  
el procedimiento general M. Obtenido como una espuma marrón  
clara (420 mg, 79%).

MS (ISP) 530,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

15

#### Ejemplo M92

Terc-butil éster del ácido (RS)-[4-Ciano-5-(metil-propil-  
amino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-  
[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-fenil]-  
carbámico

20 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
éster del ácido [2-amino-4-ciano-5-(metil-propil-amino)-  
fenil]-carbámico (Ejemplo J29) (304 mg, 1,0 mmol) y terc-  
butil éster del ácido (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-  
2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propiónico (Ejem-  
25 plo K5) (401 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento  
general M. Obtenido como una espuma roja clara (440 mg,  
70%).

MS (ISP) 630,1 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo M93

Terc-butil éster del ácido [4-Ciano-2-{3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(metil-propil-amino)-fenil]-carbámico

- 5 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2-amino-4-ciano-5-(metil-propil-amino)-fenil]-carbámico (Ejemplo J29) (304 mg, 1,0 mmol) y terc-butil éster del ácido 3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propiónico (Ejemplo K4) (301 mg, 1,0 mmol) de acuerdo  
10 con el procedimiento general M. Obtenido como una espuma marrón clara (370 mg, 70%).

MS (ISP) 532,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

Ejemplo M94

- Terc-butil éster del ácido (4-Ciano-5-dietilamino-2-{3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbámico

- El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-4-ciano-5-dietilamino-fenil)-carbámico (Ejemplo J30) (304 mg, 1,0 mmol) y terc-butil  
20 éster del ácido 3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propiónico (Ejemplo K4) (301 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una espuma marrón clara (360 mg, 68%).

MS (ISP) 530,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

25

Ejemplo M95

Terc-butil éster del ácido (4-Ciano-5-(isopropil-metil-amino)-2-{3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2-amino-4-ciano-5-(isopropil-metil-amino)-fenil]-carbámico (Ejemplo J31) (304 mg, 1,0 mmol) y terc-butil éster del ácido 3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propiónico (Ejemplo K4) (301 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una espuma marrón clara (380 mg, 71%).

MS (ISP) 530,2 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Ejemplo M96

10 Terc-butil éster del ácido (RS)-[4-Ciano-5-(isopropil-metil-amino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2-amino-4-ciano-5-(isopropil-metil-amino)-fenil]-carbámico (Ejemplo J31) (304 mg, 1,0 mmol) y terc-butil éster del ácido (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propiónico (Ejemplo K5) (401 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una espuma amarilla (460 mg, 73%).

20 MS (ISP) 630,1 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Ejemplo M97

Terc-butil éster del ácido (4-Ciano-5-(isobutil-metil-amino)-2-(3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino)-fenil)-carbámico

25

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2-amino-4-ciano-5-(isobutil-metil-amino)-fenil]-carbámico (Ejemplo J32) (318 mg, 1,0 mmol) y terc-

-165-

butil éster del ácido 3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo--propiónico (Ejemplo K4) (301 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una espuma marrón clara (400 mg, 73%).

5 MS (ISP) 544,3 [(M-H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo M98

Terc-butil éster del ácido (RS)-[4-Ciano-5-(isobutil-metil-amino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-fenil]-

10 carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2-amino-4-ciano-5-(isobutil-metil-amino)-fenil]-carbámico (Ejemplo J32) (318 mg, 1,0 mmol) y terc-butil éster del ácido (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propiónico (Ejemplo K5) (401 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una espuma amarilla (470 mg, 73%).  
MS (ISP) 644,2 [(M-H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo M99

20 Terc-butil éster del ácido (4-Ciano-2-{3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-piperidin-1-il-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-4-ciano-5-piperidin-1-il-fenil)-carbámico (Ejemplo J33) (316 mg, 1,0 mmol) y terc-butil éster del ácido 3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propiónico (Ejemplo K4) (301 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una espuma marrón

clara (420 mg, 77%).

MS (ISP) 544,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo M100

5 Terc-butil éster del ácido (4-Cloro-5-isobutilamino-2-{3-  
[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-  
fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
 éster del ácido (2-amino-4-cloro-5-isobutilamino-fenil)-  
 carbámico (Ejemplo J34) (314 mg, 1,0 mmol) y terc-butil  
 10 éster del ácido 3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-  
 propiónico (Ejemplo K4) (301 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con  
 el procedimiento general M. Obtenido como una espuma blanca  
 apagada (340 mg, 63%).

MS (ISP) 542,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

15

#### Ejemplo M101

Terc-butil éster del ácido (RS)-[4-Cloro-5-isobutilamino-2-  
(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]  
triazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
 20 éster del ácido (2-amino-4-cloro-5-isobutilamino-fenil)-  
 carbámico (Ejemplo J34) (314 mg, 1,0 mmol) y terc-butil  
 éster del ácido (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-piran-2-  
 iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propiónico (Ejemplo  
 K5) (401 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento ge-  
 25 neral M. Obtenido como un aceite rojo (180 mg, 28%).

MS (ISP) 640,2 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Ejemplo M102



-167-

Terc-butil éster del ácido (RS)-[5-(Metil-propil-amino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico

- 5 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2-amino-5-(metil-propil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico (Ejemplo J35) (380 mg, 1,09 mmol) y terc-butil éster del ácido (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propiónico (Ejemplo K5) (439 mg, 1,09 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una espuma roja (150 mg, 20%).

MS (ISP) 675,4 [(M-H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo M103

- 15 Terc-butil éster del ácido [2-{3-[3-(3-Metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(metil-propil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2-amino-5-(metil-propil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico (Ejemplo J35) (360 mg, 1,04 mmol) y terc-butil éster del ácido 3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propiónico (Ejemplo K4) (312 mg, 1,04 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una espuma rojo clara (270 mg, 45%).

- 25 MS (ISP) 573,2 [(M-H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo M104

Terc-butil éster del ácido (RS)-[5-(Isobutil-metil-amino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico

- 5 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2-amino-5-(isobutil-metil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico (Ejemplo J36) (370 mg, 1,02 mmol) y terc-butil éster del ácido (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propiónico (Ejemplo K5) (411 mg, 1,02 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una espuma marrón clara (520 mg, 74%).
- MS (ISP) 687,2 [(M-H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo M105

- 15 Terc-butil éster del ácido (5-(Isobutil-metil-amino)-2-{3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbámico

- El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2-amino-5-(isobutil-metil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico (Ejemplo J36) (360 mg, 1,0 mmol) y terc-butil éster del ácido 3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propiónico (Ejemplo K4) (302 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una espuma marrón clara (430 mg, 73%).
- 25 MS (ISP) 587,3 [(M-H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo M106

Terc-butil éster del ácido (RS)-[5-(Isopropil-metil-amino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico

- 5 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2-amino-5-(isopropil-metil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico (Ejemplo J37) (340 mg, 0,98 mmol) y terc-butil éster del ácido (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propiónico (Ejemplo K5) (393 mg, 0,98 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una espuma amarilla clara (510 mg, 77%).
- MS (ISP) 673,3 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Ejemplo M107

- 15 Terc-butil éster del ácido (5-(Isopropil-metil-amino)-2-{3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbámico

- El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2-amino-5-(isopropil-metil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico (Ejemplo J37) (350 mg, 1,01 mmol) y terc-butil éster del ácido 3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propiónico (Ejemplo K4) (304 mg, 1,01 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una espuma marrón clara (380 mg, 66%).
- 25 MS (ISP) 573,2 [(M-H)<sup>-</sup>].

#### Ejemplo M108

-170-

Terc-butil éster del ácido (RS)-[5-(Isobutil-metil-amino)-4-metil-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-fenil]-carbámico

- 5 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2-amino-5-(isobutil-metil-amino)-4-metil-fenil]-carbámico (Ejemplo J38) (307 mg, 1,0 mmol) y terc-butil éster del ácido (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propiónico (Ejemplo K5) (401 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una espuma de color amarillo claro (330 mg, 52%).

MS (ISP) 635,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo M109

- 15 Terc-butil éster del ácido (5-(Isobutil-metil-amino)-4-metil-2-{3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbámico

- El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2-amino-5-(isobutil-metil-amino)-4-metil-fenil]-carbámico (Ejemplo J38) (307 mg, 1,0 mmol) y terc-butil éster del ácido 3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propiónico (Ejemplo K4) (301 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una espuma de color amarillo claro (330 mg, 62%).

- 25 MS (ISP) 535,4 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo M110

-171-

Terc-butil éster del ácido (RS)-[4-Metil-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil})-propionilamino]-5-pirrolidin-1-il-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil

5 éster del terc-butil éster del ácido (2-amino-4-metil-5-pirrolidin-1-il-fenil)-carbámico (Ejemplo J39) (292 mg, 1,0 mmol) y terc-butil éster del ácido (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil})-propiónico (Ejemplo K5) (401 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una espuma de color amarillo claro (410 mg, 66%).

MS (ISP) 619,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo M111

15 Terc-butil éster del ácido (4-metil-2-{3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-pirrolidin-1-il-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-4-metil-5-pirrolidin-1-il-fenil)-carbámico (Ejemplo J39) (291 mg, 1,0 mmol) y terc-butil éster del ácido 3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propiónico (Ejemplo K4) (301 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una espuma de color marrón claro (330 mg, 64%).

MS (ISP) 517,3 [(M-H)<sup>-</sup>].

25

#### Ejemplo M112

Terc-butil éster del ácido (4-Cloro-5-isopropilamino-2-{3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbámico

-172-

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-4-cloro-5-isopropilamino-fenil)-carbámico (Ejemplo J40) (300 mg, 1,0 mmol) y terc-butil éster del ácido 3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propiónico (Ejemplo K4) (301 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una espuma de color marrón claro (169 mg, 32%).

MS (ISP) 525,2 [(M-H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo M113

10 Terc-butil éster del ácido (RS)-[4-Cloro-5-isopropilamino-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-4-cloro-5-isopropilamino-fenil)-carbámico (Ejemplo J40) (300 mg, 1,0 mmol) y terc-butil éster del ácido (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propiónico (Ejemplo K5) (401 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una espuma de color amarillo claro (375 mg, 60%).

MS (ISP) 625,1 [(M-H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo M114

25 Terc-butil éster del ácido (RS)-[4-Cloro-5-(metil-propil-amino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-[1,2,4]triazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2-amino-4-cloro-5-(metil-propil-amino)-

fenil]-carbámico (Ejemplo J8) (1,0g, 3,19 mmol) y terc-butyl éster del ácido (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-[1,2,4]triazol-1-il]-fenil}-propiónico (Ejemplo K24) (1,28 g, 3,19 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una espuma de color amarillo (1,48 g).

MS (ISP) 641,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo M115

10 Terc-butyl éster del ácido (RS)-[4-Cloro-5-(isobutil-metil-amino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-[1,2,4]triazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butyl éster del ácido [2-amino-4-cloro-5-(isobutil-metil-amino)-fenil]-carbámico (Ejemplo J24) (1,0 mg, 3,05 mmol) y terc-butyl éster del ácido (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-[1,2,4]triazol-1-il]-fenil}-propiónico (Ejemplo K24) (1,22 g, 3,05 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una espuma de color marrón (620 mg, 31%).

MS (ISP) 655,1 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo M116

25 Terc-butyl éster del ácido (RS)-[5-(Isobutil-metil-amino)-4-metil-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-[1,2,4]triazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butyl éster del ácido [2-amino-5-(isobutil-metil-amino)-4-metil-

-174-

fenil]-carbámico (Ejemplo J38) (1,0 g, 3,25 mmol) y terc-butil éster del ácido (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,4]triazol-1-il]-fenil}-propiónico (Ejemplo K24) (1,31 g, 3,25 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una espuma de color amarillo claro (970 mg, 47%).

MS (ISP) 635,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo M117

10 Terc-butil éster del ácido {5-(Metil-propil-amino)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido terc-butil éster del ácido [2-amino-5-(metil-propil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico (Ejemplo J35) (347 mg, 1,0 mmol) y terc-butil éster del ácido 3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-propiónico (Ejemplo K25) (287 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una espuma de color amarillo claro (320 mg, 57%).

20 MS (ISP) 561,4 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo M118

Terc-butil éster del ácido {5-(metil-propil-amino)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbámico

25 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2-amino-5-(metil-propil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico (Ejemplo J35) (347 mg, 1,0 mmol) y terc-butil éster del ácido 3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-il-



-175-

fenil)-propiónico (Ejemplo K23) (287 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como un aceite de color marrón claro (340 mg, 61%).

MS (ISP) 561,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

5

#### Ejemplo M119

Terc-butil éster del ácido {5-(Isobutil-metil-amino)-2-[3-oxo-3-(3-pirazol-1-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2-amino-5-(isobutil-metil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico (Ejemplo J40) (361 mg, 1,0 mmol) y terc-butil éster del ácido 3-oxo-3-(3-pirazol-1-il-fenil)-propiónico (Ejemplo K16) (286 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una espuma de color marrón claro (500 mg, 87%).

MS (ISP) 574,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo M120

Terc-butil éster del ácido [2-[3-(2-Ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propionilamino]-5-(isopropil-metil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2-amino-5-(isopropil-metil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico (Ejemplo J37) (500 mg, 1,44 mmol) y terc-butil éster del ácido 3-(2-ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propiónico (Ejemplo K3) (355 mg, 1,44 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como un aceite de color naranja claro (670 mg, 90%).

MS (ISP) 518,1 [(M-H)<sup>-</sup>].

Ejemplo M121

Terc-butil éster del ácido {4-Cloro-5-(isobutil-metil-amino)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbámico

- 5 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2-amino-4-cloro-5-(isobutil-metil-amino)-fenil]-carbámico (Ejemplo J27) (500 mg, 1,53 mmol) y terc-butil éster del ácido 3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-propiónico (Ejemplo K25) (438 mg, 1,53 mmol) de  
 10 acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una espuma de color naranja claro (700 mg, 85%).

MS (ISP) 539,2 [(M-H)<sup>-</sup>].

Ejemplo M122

- Terc-butil éster del ácido {5-(Isobutil-metil-amino)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbámico
- 15

- El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2-amino-5-(isobutil-metil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico (Ejemplo J36) (361 mg, 1,0  
 20 mmol) y terc-butil éster del ácido 3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-propiónico (Ejemplo K25) (287 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una espuma de color rojo claro (490 mg, 85%).

MS (ISP) 575,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

25

Ejemplo M123

Terc-butil éster del ácido {4-Cloro-5-(isobutil-metil-amino)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbámico

-177-

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2-amino-4-cloro-5-(isobutil-metil-amino)-fenil]-carbámico (Ejemplo J27) (328 mg, 1,0 mmol) y terc-butil éster del ácido 3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-propiónico (Ejemplo K23) (287 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como un aceite de color naranja (250 mg, 46%).

MS (ISP) 539,2 [(M-H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo M124

10 Terc-butil éster del ácido (5-(Isobutil-metil-amino)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2-amino-5-(isobutil-metil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico (Ejemplo J41) (460 mg, 1,27 mmol) y terc-butil éster del ácido 3-oxo-3-(3-[1,2,3] triazol-1-il-fenil)-propiónico (Ejemplo K23) (364 mg, 1,27 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una aceite de color marrón claro (480 mg, 69%).

20 MS (ISP) 573,1 [(M-H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo M125

Terc-butil éster del ácido {2-[3-(3-Imidazol-1-il-fenil)-3-oxo-propionilamino]-5-isobutilamino-4-trifluorometil-fenil)-carbámico

25 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2-amino-5-(isobutil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico (Ejemplo J41) (347 mg, 1,0 mmol) y terc-butil éster del ácido 3-(3-imidazol-1-il-

-178-

fenil)-3-oxo-propiónico (Ejemplo K26) (286 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una espuma de color amarillo claro (430 mg, 77%).

MS (ISP) 558,2 [(M-H)<sup>+</sup>].

5

#### Ejemplo M126

Terc-butil éster del ácido {4-Cloro-2-[3-(3-imidazol-1-il-fenil)-3-oxo-propionilamino]-5-isobutilamino-fenil}-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-4-cloro-5-isobutilamino-fenil)-carbámico (Ejemplo J34) (313 mg, 1,0 mmol) y terc-butil éster del ácido 3-(3-imidazol-1-il-fenil)-3-oxo-propiónico (Ejemplo K26) (286 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una espuma de color amarillo claro (330 mg, 63%).

MS (ISP) 524,1 [(M-H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo M127

Terc-butil éster del ácido {4-Cloro-5-(isobutil-amino)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2-amino-4-cloro-5-(isobutil-amino)-fenil]-carbámico (Ejemplo J34) (313 mg, 1,0 mmol) y terc-butil éster del ácido 3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-propiónico (Ejemplo K23) (287 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una espuma de color marrón pálido (220 mg, 42%).

MS (ISP) 525,1 [(M-H)<sup>+</sup>].

Ejemplo M128

Terc-butil éster del ácido (5-(Isobutil-amino)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil)-carbámico

- 5 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2-amino-5-(isobutil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico (Ejemplo J41) (347 mg, 1,0 mmol) y terc-butil éster del ácido 3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-propiónico (Ejemplo K23) (287 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una espuma de color amarillo claro (340 mg, 60%).

MS (ISP) 559,2 [(M-H)<sup>-</sup>].

Ejemplo M129

- 15 Terc-butil éster del ácido (4-Cloro-5-(isobutil-amino)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-fenil)-carbámico

- El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2-amino-4-cloro-5-(isobutil-amino)-fenil]-carbámico (Ejemplo J34) (313 mg, 1,0 mmol) y terc-butil éster del ácido 3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-propiónico (Ejemplo K25) (287 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una espuma de color amarillo pálido (390 mg, 74%).

MS (ISP) 525,1 [(M-H)<sup>-</sup>].

- 25 Ejemplo M130

Terc-butil éster del ácido (5-(Isobutil-amino)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2-amino-5-(isobutil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico (Ejemplo J41) (347 mg, 1,0 mmol) y terc-butil éster del ácido 3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-propiónico (Ejemplo K25) (287 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido como una espuma de color amarillo pálido (430 mg, 77%).

MS (ISP) 559,2 [(M+H)<sup>+</sup>].

**Procedimiento general N:**

10 Preparación de 4-aril-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-onas:

Una solución o suspensión del terc-butil éster del ácido {2-[3-aril-3-oxo-propionilamino]-fenil}-carbámico o terc-butil éster del ácido {2-[3-aril-3-oxo-propionilamino]-fenil}-carbámico (1,0 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) [anisol o 1,3-dimetoxibenceno (5-15 mmol) se podrían añadir si fueran necesarios] se trató con TFA (0,5-5,0 mL) a 0 °C y la agitación continuó a 23 °C hasta que la ccf indicó el consumo completo del material de partida.

20 Procedimiento de trabajo a: El solvente se eliminó al vacío, el residuo se trató con un poco de éter, una vez que este cristalizó. El sólido se agitó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> o una solución 1M de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se filtró, se lavó con H<sub>2</sub>O y éter o mezclas de éter/THF/MeOH y se secó para proporcionar el compuesto del título, que si fuera necesario se puede purificar por cristalización a partir de 1,4-dioxano o por cromatografía en columna de gel de sílice con ciclohexano/EtOAc o EtOAc/EtOH.

Procedimiento de trabajo b: La mezcla de reacción se diluyó con DCM o EtOAc, se lavó con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  o una solución 1M de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , salmuera y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  o  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La eliminación del solvente al vacío dejó un material, que se puede triturar con éter o mezclas de éter/THF/MeOH para proporcionar el compuesto del título, o si fuera necesario se podría purificar por cristalización a partir de 1,4-dioxano o por cromatografía en columna de gel de sílice con ciclohexano/EtOAc o EtOAc/EtOH.

10

### Ejemplo 1

3-(7-Cloro-8-dimetilamino-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-benzonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido {4-cloro-2-[3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-5-dimetilamino-fenil}-carbámico (Ejemplo M1) por tratamiento con TFA en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo (85 mg).

MS (ISP) 339  $[(\text{M}+\text{H})^+]$  y 341  $[(\text{M}+2+\text{H})^+]$ ; pf  $>250^\circ\text{C}$ .

### Ejemplo 2

20 8-Cloro-7-dimetilamino-4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido {4-cloro-5-dimetilamino-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbámico (Ejemplo M2) por tratamiento con TFA en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido de color amarillo claro (87 mg).

MS (ISP) 381  $[(\text{M}+\text{H})^+]$  y 383  $[(\text{M}+2+\text{H})^+]$ ; pf  $222-225^\circ\text{C}$ .

Ejemplo 3

8-Cloro-7-dimetilamino-4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
5 éster del ácido (RS)-[4-cloro-5-dimetilamino-2-(3-oxo-3-(3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-propionil-amino)-fenil]-carbámico (Ejemplo M3) por  
tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimien-  
to general N. Obtenido como un sólido de color beige (60  
10 mg).

MS (ISP) 411 [(M+H)<sup>+</sup>] y 413 [(M+2+H)<sup>+</sup>]; pf 210-214 °C.

Ejemplo 4

3-(8-Dimetilamino-4-oxo-7-feniletinil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-benzonitrilo

15 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
éster del ácido (2-[3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-propionil-amino]-5-dimetilamino-4-feniletinil-fenil)-carbámico (Ejem-  
plo M4) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el  
procedimiento general N. Obtenido como un sólido naranja  
20 (65 mg).

MS (ISP) 405 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 215-216 °C.

Ejemplo 5

7-Dimetilamino-8-feniletinil-4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

25 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
éster del ácido (5-dimetilamino-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3] tria-  
zol-1-il-fenil)-propionilamino]-4-feniletinil-fenil)-  
carbámico (Ejemplo M5) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de



-183-

acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido naranja (76 mg).

MS (ISP) 447  $[(M+H)^+]$ ; pf 185-186 °C.

#### Ejemplo 6

5 8-Cloro-7-dimetilamino-4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (4-cloro-5-dimetilamino-2-{3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbá-  
10 mico (Ejemplo M6) por tratamiento con TFA en  $CH_2Cl_2$  de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo claro (68 mg).

MS (EI) 394 ( $M^+$ ) y 396  $[(M+2)^+]$ ; pf 212-215 °C.

#### Ejemplo 7

15 8-(2,3-Difluoro-fenil)-7-dimetilamino-4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4] diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (RS)-[2-dimetilamino-2',3'-difluoro-5-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-bifenil-4-il]-carbámico (Ejem-  
20 plo M7) por tratamiento con TFA en  $CH_2Cl_2$  de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo (26 mg).

25 MS (ISP) 489  $[(M+H)^+]$ .

#### Ejemplo 8

8-(2,3-Difluoro-fenil)-7-dimetilamino-4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido {2-dimetilamino-2',3'-difluoro-5-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-bifenil-4-il}-carbámico (Ejemplo M8) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo (47 mg).

MS (ISP) 459 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 197-199 °C.

#### Ejemplo 9

10 3-[7-(2,3-Difluoro-fenil)-8-dimetilamino-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-benzonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido {5-[3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-propionil-amino]-2-dimetilamino-2',3'-difluoro-bifenil-4-il}-carbámico (Ejemplo M9) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo claro (75 mg).

MS (ISP) 417 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 228-229 °C.

#### Ejemplo 10

20 8-Cloro-7-dimetilamino-4-[2-(3-metil-isoxazol-5-il)-piridin-4-il]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (4-cloro-5-dimetilamino-2-{3-[2-(3-metil-isoxazol-5-il)-piridin-4-il]-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbámico (Ejemplo M10) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo (111 mg).

MS (ISP) 396 [(M+H)<sup>+</sup>] y 398 [(M+H+2)<sup>+</sup>]; pf >250 °C.

#### Ejemplo 11

8-Cloro-7-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (4-cloro-5-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-2-{3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbámico (Ejemplo M11) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo (115 mg).

10 MS (EI) 438 (M<sup>+</sup>) y 440 [(M+2)<sup>+</sup>]; pf 182 °C.

#### Ejemplo 12

8-Cloro-7-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-4-[2-(3-metil-isoxazol-5-il)-piridin-4-il]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4] diazepin-2-ona

15 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (4-cloro-5-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-2-{3-[2-(3-metil-isoxazol-5-il)-piridin-4-il]-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbámico (Ejemplo M12) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento

20 general N. Obtenido como un sólido amarillo (106 mg).

MS (ISP) 440 [(M+H)<sup>+</sup>] y 442 [(M+H+2)<sup>+</sup>]; pf 213 °C.

#### Ejemplo 13

8-Cloro-4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-7-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona.

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (RS)-[4-cloro-5-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-

[1,2,3]triazol-1-il]-fenil)-propionilamino)-fenil]-carbámico (Ejemplo M13) por tratamiento con TFA en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido de color beige (50 mg).

5 MS (ISP) 455  $[(\text{M}+\text{H})^+]$  y 457  $[(\text{M}+\text{H}+2)^+]$ ; pf 185 °C.

#### Ejemplo 14

8-Cloro-7-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-4-(3-[1,2,3]-triazol-1-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido {4-cloro-5-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbámico (Ejemplo M14) por tratamiento con TFA en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo (69 mg).

15 MS (ISP) 425  $[(\text{M}+\text{H})^+]$  y 427  $[(\text{M}+\text{H}+2)^+]$ ; pf 156 °C.

#### Ejemplo 15

4-(7-Cloro-8-dimetilamino-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-piridina-2-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido {4-cloro-2-[3-(2-ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propionilamino]-5-dimetilamino-fenil}-carbámico (Ejemplo M15) por tratamiento con TFA en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo (50 mg).

25 MS (ISP) 340  $[(\text{M}+\text{H})^+]$  y 342  $[(\text{M}+2+\text{H})^+]$ ; pf 216 °C.

#### Ejemplo 16

8-Cloro-7-dimetilamino-4-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

-187-

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (4-cloro-5-dimetilamino-2-{3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbámico (Ejemplo M16) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido blanco apagado (67 mg).

MS (ISP) 394 [(M+H)<sup>+</sup>] y 396 [(M+2+H)<sup>+</sup>]; pf 225 °C.

#### Ejemplo 17

10 7-Dimetilamino-4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (RS)-[5-dimetilamino-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil]-propionilamino)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico (Ejemplo M17) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido blanco apagado (62 mg).

MS (ISP) 445 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 210 °C.

20

#### Ejemplo 18

7-Dimetilamino-4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (5-dimetilamino-2-{3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbámico (Ejemplo M18) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido blanco apagado (28 mg).

MS (ISP) 429 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 223 °C.

Ejemplo 19

8-Cloro-7-dimetilamino-4-[3-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-  
fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

- 5 El compuesto del título se preparó a partir de 3-(7-cloro-8-dimetilamino-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-tiobenzamida (preparada a partir de 3-(7-cloro-8-dimetilamino-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-benzonitrilo (Ejemplo 1) tal como sigue: A una solución
- 10 de hexametildisiltiano (0,55 mL, 2,6 mmol) en 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (2,6 mL) se añadió a 20 °C metóxido sódico (0,13 g, 2,5 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min. y la solución azul formada se añadió entonces a una solución de 3-(7-cloro-8-dimetilamino-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b]
- 15 [1,4]diazepin-2-il)-benzonitrilo (Ejemplo 1) (0,34 g, 1,0 mmol) en 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (2 mL). La mezcla se agitó durante 3 h a 20 °C y entonces se vertió en agua. El precipitado aislado por filtración y triturado con acetona para proporcionar 3-(7-cloro-8-dimetilamino-4-oxo-4,5-
- 20 dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-tiobenzamida (0,35 g) en forma de sólido amarillo, pf 234 °C dec. MS (ISP) 373,2 [(M+H)<sup>+</sup>].) (0,71 g, 1,9 mmol), 1,3-dicloro-2-propanona (0,36 g, 2,85 mmol) y bicarbonato sódico (0,24 g, 2,85 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) se calentó a 60 °C durante 48
- 25 h. La solución clarificada se evaporó al vacío. A la solución del residuo en 1,4-dioxano (5 mL) se añadió 2N KOH (3,8 mL) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. Se añadió agua (100 mL) y la mezcla se agitó durante 0,5 h. El

precipitado formado se recogió por filtración y cristalizó a partir de diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,69 g) en forma de sólido de color amarillo pálido.

5 MS (ISP) 427,2 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 134 °C dec.

#### Ejemplo 20

8-Cloro-7-dimetilamino-4-[3-(5-dimetilaminometil-[1,2,3]-  
triazol-1-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-  
ona

10 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (4-cloro-5-dimetilamino-2-{3-[3-(5-dimetilaminometil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbámico (Ejemplo M19) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento  
15 general N. Obtenido como un sólido de color beige (34 mg).  
MS (ISP) 438 [(M+H)<sup>+</sup>] y 440 [(M+2+H)<sup>+</sup>]; pf 145-160 °C.

#### Ejemplo 21

8-Cloro-7-dimetilamino-4-[3-(3-metoximetil-isoxazol-5-il)-  
fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

20 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (4-cloro-5-dimetilamino-2-{3-[3-(3-metoximetil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbámico (Ejemplo M20) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido  
25 como un sólido amarillo claro (157 mg).  
MS (ISP) 425 [(M+H)<sup>+</sup>] y 427 [(M+2+H)<sup>+</sup>]; pf 191 °C.

#### Ejemplo 22

4-(8-Dimetilamino-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-piridina-2-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido {2-[3-(2-ciano-piridin-4-il)-3-oxo-  
5 propionilamino]-5-dimetilamino-4-trifluorometil-fenil}-carbámico (Ejemplo M21) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo (158 mg).

MS (ISP) 374 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 248 °C.

10

Ejemplo 23

8-(2-Fluoro-fenil)-4-(3-imidazol-1-il-fenil)-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2'-fluoro-5-[3-(3-imidazol-1-il-fenil)-3-  
15 oxo-propionilamino]-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-bifenil-4-il]-carbámico (Ejemplo M22) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido marrón (50 mg).

MS (EI) 494 (M<sup>+</sup>); pf 208-210 °C.

20

Ejemplo 24

8-(2-Fluoro-fenil)-4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2'-fluoro-5-{3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-  
25 fenil]-3-oxo-propionilamino}-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-bifenil-4-il]-carbámico (Ejemplo M23) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N.



-191-

Obtenido como un sólido amarillo claro (21 mg).

MS (EI) 509 ( $M^+$ ); pf 218-220 °C.

#### Ejemplo 25

8-(2-Fluoro-fenil)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-7-  
 5 (2,2,2-trifluoro-etoxi)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-  
 2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
 éster del ácido [2'-fluoro-5-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-  
 il-fenil)-propionilamino]-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-  
 10 bifenil-4-il]-carbámico (Ejemplo M24) por tratamiento con  
 TFA en  $CH_2Cl_2$  de acuerdo con el procedimiento general N.  
 Obtenido como un sólido naranja (45 mg).

MS (EI) 495 ( $M^+$ ).

#### Ejemplo 26

15 8-(2-Fluoro-fenil)-4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-  
 il)-fenil]-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-1,3-dihidro-  
 benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
 éster del ácido (RS)-[2'-fluoro-5-(3-oxo-3-(3-[5-  
 20 (tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-  
 fenil)-propionilamino)-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-bifenil-4-  
 il]-carbámico (Ejemplo M25) por tratamiento con TFA en  
 $CH_2Cl_2$  de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido  
 como un sólido blanco apagado (10 mg).

25 MS (ISP) 526 [ $(M+H)^+$ ]; pf 232-234 °C.

#### Ejemplo 27

8-Cloro-7-dimetilamino-4-[3-(4-hidroximetil-oxazol-2-il)-  
 fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-4-cloro-5-dimetilamino-fenil)-carbámico (Ejemplo J2) (170 mg) y terc-butil éster del ácido (RS)-3-oxo-3-{3-[4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-oxazol-2-il]-fenil}-propiónico (Ejemplo K11) (270 mg) de acuerdo con el procedimiento general M. El material obtenido se desprotegió y se cicló por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo claro (110 mg).

10 MS (ISP) 411,2 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 193-195 °C.

#### Ejemplo 28

8-Cloro-7-(etil-metil-amino)-4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3] triazol-1-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4] diazepin-2-ona

15 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (RS)-[4-cloro-5-(etil-metil-amino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3] triazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-fenil]-carbámico (Ejemplo M26) (0,5 g, 0,8 mmol) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido blanco apagado (60 mg).

20 MS (ISP) 425,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 206 °C (dec.).

#### Ejemplo 29

8-Cloro-7-(metil-propil-amino)-4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3] triazol-1-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4] diazepin-2-ona

25

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (RS)-[4-cloro-5-(metil-propil-amino)-2-(3-

oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-fenil]-carbámico (Ejemplo M27) (0,41 g, 0,64 mmol) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un  
5 sólido amarillo pálido (110 mg).  
MS (ISP) 439,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 178 °C (dec.).

### Ejemplo 30

8-Cloro-7-(dietil-amino)-4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3] tria-  
zol-1-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4] diazepin-2-ona

10 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (RS)-[4-cloro-5-(dietil-amino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-fenil]-carbámico (Ejemplo M28) (0,53 g, 0,827 mmol) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo  
15 con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido blanco apagado (210 mg).  
MS (ISP) 439,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 208 °C (dec.).

### Ejemplo 31

8-Cloro-7-dimetilamino-4-[3-(3-hidroximetil-isoxazol-5-il)-  
20 fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (RS)-[4-cloro-5-dimetilamino-2-(3-oxo-3-{3-[3-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-5-il]-fenil}-propionilamino)-fenil]-carbámico (Ejemplo M29) (81 mg, 0,13  
25 mmol) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo (38 mg).  
MS (ISP) 411 [(M+H)<sup>+</sup>] y 413 [(M+2+H)<sup>+</sup>]; pf 132 °C.

**Ejemplo 32**

8-Cloro-4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-7-pirrolidin-1-il-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (RS)-[4-cloro-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propionil-amino)-5-pirrolidin-1-il-fenil]-carbámico (Ejemplo M30) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo (58 mg).

10 MS (ISP) 437 [(M+H)<sup>+</sup>] y 439 [(M+2+H)<sup>+</sup>]; pf 193-197 °C.

**Ejemplo 33**

7-Dimetilamino-4-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (5-dimetilamino-2-{3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbámico (Ejemplo M31) (78 mg, 0,14 mmol) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido blanco apagado (48 mg).

20 MS (ISP) 428 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 225 °C.

**Ejemplo 34**

4-[7-Cloro-8-(ciclopropil-metil-amino)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-piridina-2-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2-amino-4-cloro-5-(ciclopropil-metil-amino)-fenil]-carbámico (Ejemplo J11) (150 mg, 0,5 mmol) y terc-butil éster del ácido 3-(2-ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propiónico (Ejemplo K3) (150 mg, 0,61 mmol) de acuerdo con

el procedimiento general M. El material obtenido se desprotegió y cicló por tratamiento con TFA en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo (69 mg).

- 5 MS (ISN) 364,1  $[(\text{M}-\text{H})^-]$  y 366  $[(\text{M}+2-\text{H})^-]$ ; pf 199-201 °C.

#### Ejemplo 35

8-Cloro-7-dimetilamino-4-[3-(4-hidroximetil-3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

- 10 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (RS)-[4-cloro-5-dimetilamino-2-(3-{3-[3-metil-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-5-il]-fenil}-3-oxo-propionilamino)-fenil]-carbámico (Ejemplo M32) por tratamiento con TFA en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo (60 mg).  
15 MS (ISP) 425  $[(\text{M}+\text{H})^+]$  y 427  $[(\text{M}+2+\text{H})^+]$ ; pf 232-233 °C.

#### Ejemplo 36

8-Cloro-7-(ciclopropil-metil-amino)-4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

- 20 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2-amino-4-cloro-5-(ciclopropil-metil-amino)-fenil]-carbámico (Ejemplo J11) (156 mg, 0,5 mmol) y terc-butil éster del ácido 3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propiónico (Ejemplo K4) (170 mg, 0,56 mmol) de  
25 acuerdo con el procedimiento general M. El material obtenido se desprotegió y se cicló por tratamiento con TFA en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo (49 mg).

MS (ISP) 421,3 [(M+H)<sup>+</sup>] y 423 [(M+2+H)<sup>+</sup>]; pf 195-197 °C.

### Ejemplo 37

8-Cloro-7-(ciclopropil-metil-amino)-4-[3-(5-hidroximetil-  
[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-1,3-dihidro-

5 benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (RS)-[4-cloro-5-(ciclopropil-metil-amino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3] triazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-fenil]-carbámico

10 (Ejemplo M33) (200 mg, 0,313 mmol) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo claro (54 mg).

MS (ISP) 437,3 [(M+H)<sup>+</sup>] y 439 [(M+2+H)<sup>+</sup>].

### Ejemplo 38

15 7-Dimetilamino-4-[3-(5-dimetilaminometil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4] dia-  
zepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (5-dimetilamino-2-{3-[3-(5-dimetilaminometil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbámico (Ejemplo M34) (126 mg, 0,214 mmol) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo claro (23 mg).

25 MS (ISP) 472 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 200 °C.

### Ejemplo 39

8-Cloro-7-dimetilamino-4-[3-(5-hidroximetil-2-metil-2H-pi-  
razol-3-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (RS)-[4-cloro-5-dimetilamino-2-(3-{3-[2-metil-5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-2H-pirazol-3-il]-fenil}-3-oxo-propionilamino)-fenil]-carbámico (Ejemplo M35) (278 mg, 0,44 mmol) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo claro (129 mg).

MS (ISP) 424 [(M+H)<sup>+</sup>] y 426 [(M+2+H)<sup>+</sup>]; pf 184 °C.

#### Ejemplo 40

10 4-(4-Oxo-8-pirrolidin-1-il-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-piridina-2-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido {2-[3-(2-ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propionilamino]-5-pirrolidin-1-il-4-trifluorometil-fenil}-carbámico (Ejemplo M36) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido naranja (65 mg).

MS (ISP) 400,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 188 °C (dec.).

#### Ejemplo 41

20 4-[3-(5-Hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-7-pirrolidin-1-il-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (RS)-[2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-5-pirrolidin-1-il-4-trifluorometil-fenil]-carbámico (Ejemplo M37) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo

claro (33 mg).

MS (ISP) 471,2 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 134 °C.

#### Ejemplo 42

5 7-Dimetilamino-8-fluoro-4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3] tria-  
zol-1-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4] diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (RS)-[5-dimetilamino-4-fluoro-2-(3-oxo-3-(3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-propionil-amino)-fenil]-carbámico (Ejemplo M38) (375 mg, 0,63 mmol) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo (115 mg).

MS (ISP) 395 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 75 °C.

#### Ejemplo 43

15 7-Dimetilamino-4-[3-(5-dimetilaminometil-[1,2,3]triazol-1-  
il)-fenil]-8-fluoro-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (5-dimetilamino-2-(3-[3-(5-dimetilaminometil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino)-4-fluoro-fenil)-carbámico (Ejemplo M39) (170 mg, 0,32 mmol) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo (34 mg).

MS (ISP) 422 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 181 °C.

25

#### Ejemplo 44

7-Dimetilamino-8-fluoro-4-[3-(3-hidroximetil-isoxazol-5-  
il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil



éster del ácido (RS)-[5-dimetilamino-4-fluoro-2-(3-oxo-3-{3-[3-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-5-il]-fenil}-propionilamino)-fenil]-carbámico (Ejemplo M40) (314 mg, 0,53 mmol) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo (95 mg).

MS (ISP) 395 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 187 °C.

#### Ejemplo 45

8-Cloro-7-dimetilamino-4-[3-(5-pirrolidin-1-ilmetil-[1,2,3] triazol-1-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 8-cloro-7-dimetilamino-4-[3-(5-hidroxi-metil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Ejemplo 3) (123 mg, 0,3 mmol) por tratamiento con SOCl<sub>2</sub> (0,044 mL, 0,6 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) a partir de 23 °C a reflujo durante 15 min, seguido de evaporación a sequedad. El cloruro en bruto se disolvió en DMF (2 mL) y se agitó con una cantidad catalítica de NaI y pirrolidina (0,248 mL, 3,0 mmol) a 23 °C hasta que la ccf indicó una conversión completa del cloruro. La mezcla de reacción se recogió en EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La eliminación del solvente al vacío dejó un semi-sólido de color amarillo, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice. Obtenido como un sólido amarillo (101 mg).

MS (ISP) 464 [(M+H)<sup>+</sup>] y 466 [(M+2+H)<sup>+</sup>]; pf 180-182 °C.

#### Ejemplo 46

7-Dimetilamino-4-[3-(3-hidroximetil-isoxazol-5-il)-fenil]-  
8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (RS)-[5-dimetilamino-2-(3-oxo-3-{3-[3-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-5-il]-fenil}-propionilamino)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico (Ejemplo M41) (680 mg, 1,05 mmol) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo (294 mg).

10 MS (ISP) 455 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 219 °C.

Ejemplo 47

7-Dimetilamino-8-fluoro-4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-  
fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (5-dimetilamino-4-fluoro-2-{3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbámico (Ejemplo M42) (233 mg, 0,47 mmol) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido de color amarillo-marrón (59 mg).

15

20 MS (ISP) 379 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 124 °C.

Ejemplo 48

4-[3-(5-Azetidin-1-ilmetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-8-  
cloro-7-dimetilamino-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-  
ona

25 El compuesto del título se preparó a partir de 8-cloro-7-dimetilamino-4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Ejemplo 3) (123 mg, 0,3 mmol) por tratamiento con SOCl<sub>2</sub> (3 eq.) y tri-

-201-

metilenimina (10 eq.) tal como se describe en el Ejemplo 45. Obtenido como un sólido amarillo (17 mg).

MS (ISP) 450 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 153 °C.

#### Ejemplo 49

5 8-Cloro-7-dimetilamino-4-[3-(5-hidroximetil-isoxazol-3-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (RS)-[4-cloro-5-dimetilamino-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-3-il]-fenil}-propionilamino)-fenil]-carbámico (Ejemplo M43) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo (113 mg).

MS (ISP) 411,3 [(M+H)<sup>+</sup>] y 413 [(M+2+H)<sup>+</sup>]; pf 211 °C (dec.).

#### Ejemplo 50

15 8-Cloro-4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-7-piperidin-1-il-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (RS)-[4-cloro-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-5-piperidin-1-il-fenil]-carbámico (Ejemplo M44) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo claro (99 mg).

MS (ISP) 451,3 [(M+H)<sup>+</sup>] y 453 [(M+2+H)<sup>+</sup>]; pf 246 °C (dec.).

#### Ejemplo 51

25 7-Dimetilamino-4-[3-(5-hidroximetil-isoxazol-3-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil

éster del ácido (RS)-[5-dimetilamino-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-3-il]-fenil}-propionilamino)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico (Ejemplo M45) por tratamiento con TFA en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  de acuerdo con el  
5 procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo claro (103 mg).

MS (ISP) 445,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 211 °C (dec.).

#### Ejemplo 52

8-Cloro-7-dimetilamino-4-(3-pirazol-1-il-fenil)-1,3-  
10 dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido {4-cloro-5-dimetilamino-2-[3-oxo-3-(3-pirazol-1-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbámico (Ejemplo M46) por tratamiento con TFA en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  de acuerdo con el  
15 procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo (75 mg).

MS (ISP) 380 [(M+H)<sup>+</sup>] y 382 [(M+2+H)<sup>+</sup>]; pf 231-234 °C.

#### Ejemplo 53

7-Dimetilamino-4-[3-(3-pirrolidin-1-ilmetil-isoxazol-5-il)-  
20 fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-  
2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 7-dimetilamino-4-[3-(3-hidroximetil-isoxazol-5-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona  
25 (Ejemplo 46) (111 mg, 0,25 mmol) por tratamiento con  $\text{SOCl}_2$  (3 eq.) y pirrolidina (10 eq.) tal como se describe en el Ejemplo 45. Obtenido como un sólido amarillo (28 mg).

MS (ISP) 498 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 160 °C.

**Ejemplo 54**

7-Dimetilamino-4-[3-(3-morfolin-4-ilmetil-isoxazol-5-il)-  
fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-  
2-ona

- 5 El compuesto del título se preparó a partir de 7-dimetilamino-4-[3-(3-hidroximetil-isoxazol-5-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Ejemplo 46) (53 mg, 0,12 mmol) por tratamiento con  $\text{SOCl}_2$  (3 eq.) y morfolina (10 eq.) tal como se describe en el Ejemplo 45. Obtenido como un sólido amarillo (33 mg).
- 10 MS (ISP) 514  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ ; pf 165 °C.

**Ejemplo 55**

7-Dimetilamino-4-[3-(3-dimetilaminometil-isoxazol-5-il)-  
fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-  
2-ona

- 15 El compuesto del título se preparó a partir de 7-dimetilamino-4-[3-(3-hidroximetil-isoxazol-5-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Ejemplo 46) (53 mg, 0,12 mmol) por tratamiento con  $\text{SOCl}_2$  (3 eq.) y solución acuosa al 40%  $\text{Me}_2\text{NH}$  (10 eq.) tal como se describe en el Ejemplo 45. Obtenido como un sólido amarillo claro (21 mg).
- 20 MS (ISP) 472  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ ; pf 160 °C.

**Ejemplo 56**

- 25 4-(7-Fluoro-4-oxo-8-pirrolidin-1-il-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-piridina-2-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-[3-(2-ciano-piridin-4-il)-3-oxo-

propionilamino]-4-fluoro-5-pirrolidin-1-il-fenil}-carbámico (Ejemplo M47) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido naranja (54 mg).

5 MS (ISP) 350 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 278-279 °C.

#### Ejemplo 57

8-Fluoro-4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-7-pirrolidin-1-il-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

10 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (4-fluoro-2-{3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-pirrolidin-1-il-fenil)-carbámico (Ejemplo M48) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido marrón (86 mg).

15 MS (ISP) 405 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 236 °C.

#### Ejemplo 58

8-Fluoro-4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-7-pirrolidin-1-il-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

20 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (RS)-[4-fluoro-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-5-pirrolidin-1-il-fenil]-carbámico (Ejemplo M49) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido naranja (72 mg).

25 MS (ISP) 421 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 184-185 °C.

#### Ejemplo 59

4-(8-Azetidin-1-il-7-cloro-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-piridina-2-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de {5-azetidin-1-il-4-cloro-2-[3-(2-ciano-piridin-4-il)-3-oxo-

5 propionilamino]-fenil)-carbámico terc-butil éster del ácido (Ejemplo M50) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido naranja (66 mg).

MS (ISP) 352 [(M+H)<sup>+</sup>] y 354 [(M+2+H)<sup>+</sup>]; pf 276 °C.

10

Ejemplo 60

4-[3-(5-Hidroximetil-isoxazol-3-il)-fenil]-7-pirrolidin-1-il-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (RS)-[2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-3-il]-fenil})-propionilamino)-5-

15

pirrolidin-1-il-4-trifluorometil-fenil]-carbámico (Ejemplo M51) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo (224 mg).

20

MS (ISP) 471,2 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 206-208 °C.

Ejemplo 61

4-(8-Azetidin-1-il-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-piridina-2-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido {5-azetidin-1-il-2-[3-(2-ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbámico (Ejemplo M52) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido

25

naranja (51 mg).

MS (ISN) 384,2 [(M-H)<sup>-</sup>]; pf 241 °C.

#### Ejemplo 62

7-Azetidin-1-il-4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-8-

5 trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (5-azetidin-1-il-2-{3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbámico (Ejemplo M53) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo (94 mg).

MS (ISP) 441,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 239 °C (dec.).

#### Ejemplo 63

7-Azetidin-1-il-4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-

15 fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (RS)-[5-azetidin-1-il-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil)-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil]-carbámico (Ejemplo M54) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo (182 mg).

MS (ISP) 457,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 202 °C (dec.).

#### Ejemplo 64

7-Dimetilamino-4-(3-pirazol-1-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil



éster del ácido {5-dimetilamino-2-[3-oxo-3-(3-pirazol-1-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbámico (Ejemplo M55) (438 mg, 0,82 mmol) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo claro (238 mg).  
MS (ISP) 414 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 176 °C.

#### Ejemplo 65

7-Dimetilamino-4-(3-[1,2,4]triazol-4-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

10 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido {5-dimetilamino-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,4] triazol-4-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbámico (Ejemplo M56) (280 mg, 0,526 mmol) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general  
15 N. Obtenido como un sólido amarillo (121 mg).  
MS (ISP) 415,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 247-250 °C.

#### Ejemplo 66

7-Dimetilamino-4-(3-imidazol-1-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

20 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido {5-dimetilamino-2-[3-(3-imidazol-1-il-fenil)-3-oxo-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbámico (Ejemplo M57) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un  
25 sólido amarillo (132 mg).  
MS (ISP) 414 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 203-205 °C.

#### Ejemplo 67

8-Cloro-7-dimetilamino-4-[3-(4-hidroximetil-pirazol-1-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (RS)-[4-cloro-5-dimetilamino-2-(3-oxo-3-{3-[4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-pirazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-fenil]-carbámico (Ejemplo M58) (642 mg, 1,05 mmol) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo (365 mg).

10 MS (ISP) 410 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 211 °C.

Ejemplo 68

7-Dimetilamino-4-[3-(4-hidroximetil-pirazol-1-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (RS)-[5-dimetilamino-2-(3-oxo-3-{3-[4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-pirazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico (Ejemplo M58) (590 mg, 0,91 mmol) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo claro (299 mg).

15

20 MS (ISP) 444 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 175 °C.

Ejemplo 69

7-Dimetilamino-4-[3-(4-hidroximetil-3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (RS)-[5-dimetilamino-2-(3-{3-[3-metil-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-5-il]-fenil}-3-

25

oxo-propionilamino)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico  
(Ejemplo M60) por tratamiento con TFA en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  de acuerdo  
con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido  
amarillo claro (64 mg).

5 MS (ISP) 459  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ ; pf 207-208 °C.

#### Ejemplo 70

7-Dimetilamino-4-[3-(4-hidroximetil-isoxazol-3-il)-fenil]-  
8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
10 éster del ácido (RS)-[5-dimetilamino-2-(3-oxo-3-{3-[4-  
(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-3-il]-fenil}-  
propionilamino)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico (Ejemplo  
M61) por tratamiento con TFA en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  de acuerdo con el  
procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo  
15 claro (50 mg).

MS (ISP) 445  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ ; pf 217-219 °C.

#### Ejemplo 71

7-Dimetilamino-4-[3-(2-metilsulfanil-imidazol-1-il)-fenil]-  
8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
20 éster del ácido (5-dimetilamino-2-{3-[3-(2-metilsulfanil-  
imidazol-1-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-  
trifluorometil-fenil)-carbámico (Ejemplo M62) (450 mg, 0,78  
mmol) por tratamiento con TFA en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  de acuerdo con el  
procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo  
25 (253 mg).

MS (ISP) 460  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ ; pf 192 °C.

#### Ejemplo 72

7-Dimetilamino-4-[3-(4-hidroximetil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4] diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (RS)-[5-dimetilamino-2-(3-{3-[2-metil-4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-2H-pirazol-3-il]-fenil}-3-oxo-propionil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico (Ejemplo M63) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo (272 mg).

MS (ISP) 458 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 243-244 °C.

Ejemplo 73

8-Cloro-7-dimetilamino-4-(3-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido {4-Cloro-5-dimetilamino-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbámico (Ejemplo M64) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo (316 mg).

MS (ISP) 381 [(M+H)<sup>+</sup>] y 383 [(M+2+H)<sup>+</sup>]; pf 239-241 °C.

Ejemplo 74

7-Dimetilamino-4-(3-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido {5-dimetilamino-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbámico (Ejemplo M65) por trata-

-211-

miento con TFA en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo (269 mg).

MS (ISP) 415  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ ; pf 228-230 °C.

#### Ejemplo 75

- 5 3-(8-Dimetilamino-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-benzonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido {2-[3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-propionil-amino]-5-dimetilamino-4-trifluorometil-fenil}-carbámico

- 10 (Ejemplo M66) (180 mg, 1,0 mmol) por tratamiento con TFA en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo (41 mg).

MS (ISN) 371  $[(\text{M}-\text{H})^-]$ ; pf 224-227 °C.

#### Ejemplo 76

- 15 7-Dimetilamino-4-(3-(5-[(2,2,2-trifluoro-etilamino)-metil]-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 7-dimetilamino-4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-

- 20 fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Ejemplo 17) (133 mg, 0,3 mmol) por tratamiento con  $\text{SOCl}_2$  (3 eq.) y 2,2,2-trifluoroetilamina (10 eq.) tal como se describe en el Ejemplo 45. Obtenido como un sólido amarillo claro. (19 mg).

- 25 MS (ISP) 526  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ ; pf 168-170 °C.

#### Ejemplo 77

7-(Ciclopropilmetil-metil-amino)-4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
5 éster del ácido (RS)-[5-(ciclopropilmetil-metil-amino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico (Ejemplo M67) (939 mg, 1,37 mmol) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento  
10 general N. Obtenido como un sólido amarillo claro (544 mg). MS (ISN) 483 [(M-H)<sup>+</sup>]; pf 212 °C.

Ejemplo 78

4-[8-(Ciclopropilmetil-metil-amino)-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-piridina-2-  
15 carbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
éster del ácido [2-[3-(2-ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propionilamino]-5-(ciclopropilmetil-metil-amino)-4-trifluo-  
rometil-fenil]-carbámico (Ejemplo M68) (173 mg, 0,33 mmol)  
20 por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo (81 mg). MS (ISN) 412 [(M-H)<sup>+</sup>]; pf 155 °C.

Ejemplo 79

4-[3-(4-Ciclopropilaminometil-pirazol-1-il)-fenil]-7-  
25 dimetilamino-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]  
diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 7-dimetilamino-4-[3-(4-hidroximetil-pirazol-1-il)-fenil]-8-

trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona  
(Ejemplo 68) (133 mg, 0,3 mmol) por tratamiento con  $\text{SOCl}_2$  (3 eq.) y ciclopropilamina (10 eq.) tal como se describe en el Ejemplo 45. Obtenido como un sólido amarillo (45 mg).

5 MS (ISP) 483  $[(M+H)^+]$ ; pf 135 °C.

#### Ejemplo 80

4-[3-(5-Ciclopropilaminometil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-  
7-(ciclopropilmetil-metil-amino)-8-trifluorometil-1,3-  
dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

10 El compuesto del título se preparó a partir de 7-(ciclopropilmetil-metil-amino)-4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Ejemplo 78) (145 mg, 0,3 mmol) por tratamiento con  $\text{SOCl}_2$  (3 eq.) y ciclopropilamina (10 eq.) tal como se describe en el Ejemplo 45. Obtenido como un sólido amarillo (97 mg).

15 MS (ISP) 524  $[(M+H)^+]$ ; pf 35-46 °C.

#### Ejemplo 81

20 7-Dimetilamino-4-{3-[2-(2-hidroxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-  
fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-  
2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (RS)-{5-dimetilamino-2-[3-oxo-3-(3-{2-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-2H-pirazol-3-il)-fenil]-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbámico (Ejemplo M69) (237 mg, 0,36 mmol) por tratamiento con TFA en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido blanco apagado (48 mg).

MS (ISP) 458 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 138 °C.

#### Ejemplo 82

4-[3-(5-Ciclopropilaminometil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-  
7-dimetilamino-8-trifluorometil-1,3-dihidro-

5 benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 7-dimetilamino-4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Ejemplo 17) (444 mg, 1,0 mmol) por tratamiento con SOCl<sub>2</sub> (3 eq.) y ciclopropilamina (10 eq.) tal como se describe en el Ejemplo 45. Obtenido como un sólido amarillo (248 mg).

Pf 145-148 °C.

#### Ejemplo 83

15 4-[8-(Ciclopropil-metil-amino)-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-  
dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-piridina-2-  
carbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2-[3-(2-ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propionilamino]-5-(ciclopropil-metil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico (Ejemplo M70) (215 mg, 0,42 mmol) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo (87 mg).

MS (ISP) 400,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 200-205 °C.

25

#### Ejemplo 84

7-Dimetilamino-8-(2-fluoro-fenil)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-  
fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil



éster del ácido {2-dimetilamino-2'-fluoro-5-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-bifenil-4-il}-carbámico (Ejemplo M70) (810 mg, 1,45 mmol) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N.

5 Obtenido como un sólido amarillo (61 mg).

MS (ISP) 400,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 225-230 °C.

#### Ejemplo 85

7-Dimetilamino-4-{3-[5-(2-hidroxi-etil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4] dia-  
10 zepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (RS)-{5-dimetilamino-2-[3-oxo-3-(3-{5-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbámico

15 (Ejemplo M72) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo claro (179 mg).

MS (ISP) 459 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 172-175 °C.

#### Ejemplo 86

20 7-Dimetilamino-4-[3-(5-hidroximetil-pirazol-1-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (RS)-[5-dimetilamino-2-(3-oxo-3-(3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-pirazol-1-il]-fenil)-

25 propionilamino)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico (Ejemplo M73) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo claro (109 mg).

MS (ISP) 444 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 228-229 °C.

#### Ejemplo 87

7-Dimetilamino-4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

- 5 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido {5-dimetilamino-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3] triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbámico. (Ejemplo M74) (905 mg, 1,7 mmol) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N.
- 10 Obtenido como un sólido amarillo (566 mg).

MS (ISN) 413,2 [(M-H)<sup>-</sup>]; pf 210-212 °C.

#### Ejemplo 88

4-[4-Oxo-8-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-piridina-2-carbonitrilo

- 15 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2-[3-(2-ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propionilamino]-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico (Ejemplo M75) por tratamiento con TFA en
- 20 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo claro (100 mg).

MS (EI) 428,2 (M<sup>+</sup>); pf 252-255 °C.

#### Ejemplo 89

3-(8-Dimetilamino-7-metil-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-benzonitrilo

- 25 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido {2-[3-(3-Ciano-fenil)-3-oxo-propionil-amino]-4-dimetilamino-5-metil-fenil}-carbámico (Ejemplo

M76) (0,24 g, 0,55 mmol) por tratamiento con TFA en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo pálido (114 mg, 59%).

MS (ISP) 319,3  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ ; pf 257 °C.

5

#### Ejemplo 90

7-Dimetilamino-4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-8-metil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (RS)-[5-dimetilamino-4-metil-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propionil-amino)-fenil]-carbámico (Ejemplo M77)

10

(0,42 g, 0,71 mmol) por tratamiento con TFA en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido de color amarillo pálido (200 mg, 72%).

15 MS (ISP) 391,3  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ ; pf 190 °C.

#### Ejemplo 91

2-(3-Ciano-fenil)-8-dimetilamino-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepina-7-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido {5-ciano-2-[3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-4-dimetilamino-fenil}-carbámico (Ejemplo M78) (0,28 g, 0,63 mmol) por tratamiento con TFA en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo (36 mg, 59%).

20

25 MS (ISP) 328,3  $[(\text{M}-\text{H})^-]$ ; pf 251 °C.

#### Ejemplo 92

3-[7-Metil-8-(metil-propil-amino)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-benzonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2-[3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-5-metil-4-(metil-propil-amino)-fenil]-carbámico (Ejemplo M79) (0,17 g, 0,37 mmol) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo (74 mg, 58%).

MS (ISP) 347,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 195 °C.

#### Ejemplo 93

10 4-[3-(5-Hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-8-metil-7-(metil-propil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (RS)-[4-metil-5-(metil-propil-amino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-fenil]-carbámico (Ejemplo M80) (0,42 g, 0,71 mmol) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo pálido (200 mg, 72%).

MS (ISP) 419,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 186 °C.

20

#### Ejemplo 94

7-(Etil-metil-amino)-4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-8-metil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (RS)-[5-(etil-metil-amino)-4-metil-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-fenil]-carbámico (Ejemplo M81) (0,39 g, 0,64 mmol) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un

-219-

sólido de color blanco apagado (159 mg, 61%).

MS (ISP) 405,5 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 207 °C.

#### Ejemplo 95

8-Dimetilamino-2-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-  
5 fenil]-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepina-7-  
carbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
éster del ácido (RS)-[4-ciano-5-dimetilamino-2-(3-oxo-3-{3-  
[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-  
10 fenil}-propionilamino)-fenil]-carbámico (Ejemplo M82) (0,35  
g, 0,58 mmol) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo  
con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido  
amarillo (149 mg, 64%).

MS (ISP) 402,5 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 234 °C.

15

#### Ejemplo 96

8-Cloro-4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-7-  
(isopropil-metil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-  
2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
éster del ácido (RS)-[4-cloro-5-(isopropil-metil-amino)-2-  
20 (3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]  
triazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-fenil]-carbámico  
(Ejemplo M83) (0,53 g, 0,83 mmol) por tratamiento con TFA  
en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obteni-  
25 do como un sólido de color blanco apagado (120 mg, 33%).

MS (ISP) 439,5 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 207 °C.

#### Ejemplo 97

8-Metil-4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-7-(metil-propil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [4-metil-2-{3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(metil-propil-amino)-fenil]-carbámico (Ejemplo M84) (0,33 g, 0,63 mmol) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo claro (163 mg, 64%).

MS (ISP) 403,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 194 °C.

10

#### Ejemplo 98

8-Dimetilamino-2-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepina-7-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (4-ciano-5-dimetilamino-2-{3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbámico (Ejemplo M85) (0,31 g, 0,62 mmol) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo claro (171 mg, 72%).

MS (ISP) 386,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 248 °C.

20

#### Ejemplo 99

7-(Etil-metil-amino)-8-metil-4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (5-(etil-metil-amino)-4-metil-2-{3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbámico (Ejemplo M86) (0,38 g, 0,75 mmol) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo claro (160 mg, 55%).

25

-221-

MS (ISP) 389,5 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 198 °C.

#### Ejemplo 100

7-Dimetilamino-8-metil-4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-  
1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

- 5 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (5-dimetilamino-4-metil-2-{3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbámico (Ejemplo M87) (0,32 g, 0,65 mmol) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N.
- 10 Obtenido como un sólido amarillo claro (140 mg, 57%).  
MS (ISP) 375,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 204 °C.

#### Ejemplo 101

8-Cloro-4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-7-  
(isobutil-metil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-  
15 ona

- El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (RS)-[4-cloro-5-(isobutil-metil-amino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-fenil]-carbámico
- 20 (Ejemplo M88) (0,32 g, 0,49 mmol) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido blanco apagado (107 mg, 48%).  
MS (ISP) 453,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 201 °C.

#### Ejemplo 102

- 25 8-Cloro-7-(isobutil-metil-amino)-4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (4-cloro-5-(isobutil-metil-amino)-2-{3-[3-

(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino)-fenil)-carbámico (Ejemplo M89) (0,35 g, 0,63 mmol) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo claro (114 mg, 41%).

5 MS (ISP) 437,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 194 °C.

#### Ejemplo 103

2-[3-(5-Hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-4-oxo-8-pirrolidin-1-il-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepina-7-carbonitrilo

10 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (RS)-[4-ciano-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-5-pirrolidin-1-il-fenil]-carbámico (Ejemplo M90) (0,37 g, 0,59 mmol) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
 15 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo (140 mg, 56%).  
 MS (ISP) 428,5 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 241 °C.

#### Ejemplo 104

2-[3-(3-Metil-isoxazol-5-il)-fenil]-4-oxo-8-pirrolidin-1-il-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepina-7-carbonitrilo  
 20 Preparado a partir de terc-butil éster del ácido (4-ciano-2-{3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino)-5-pirrolidin-1-il-fenil)-carbámico (Ejemplo M91) (0,41 g, 0,77 mmol) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo  
 25 con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo (90 mg, 28%).  
 MS (ISP) 412,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 267 °C.

#### Ejemplo 105



2-[3-(5-Hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-8-(metil-propil-amino)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepina-7-carbonitrilo

- El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (RS)-[4-ciano-5-(metil-propil-amino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-fenil]-carbámico (Ejemplo M92) (0,43 g, 0,68 mmol) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo (100 mg, 34%).
- MS (ISP) 430,5 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 221 °C.

Ejemplo 106

2-[3-(3-Metil-isoxazol-5-il)-fenil]-8-(metil-propil-amino)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepina-7-carbonitrilo

- El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [4-ciano-2-{3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(metil-propil-amino)-fenil]-carbámico (Ejemplo M93) (0,36 g, 0,68 mmol) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo (94 mg, 34%).
- MS (ISP) 414,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 133 °C.

Ejemplo 107

8-Dietilamino-2-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepina-7-carbonitrilo

- El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (4-ciano-5-dietilamino-2-{3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbámico (Ejemplo M94) (0,35 g, 0,66 mmol) por tratamiento

con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo (209 mg, 77%).

MS (ISP) 414,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 191 °C.

#### Ejemplo 108

5 8-(Isopropil-metil-amino)-2-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-  
fenil]-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepina-7-  
carbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
 éster del ácido (4-ciano-5-(isopropil-metil-amino)-2-(3-[3-  
 10 (3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino)-  
 fenil)-carbámico (Ejemplo M95) (0,37 g, 0,70 mmol) por tra-  
 tamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento  
 general N. Obtenido como un sólido amarillo (219 mg, 76%).  
 MS (ISP) 414,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 197 °C.

#### 15 Ejemplo 109

2-[3-(5-Hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-8-  
(isopropil-metil-amino)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b]  
[1,4]diazepina-7-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
 20 éster del ácido (RS)-[4-ciano-5-(isopropil-metil-amino)-2-  
 (3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]  
 triazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-fenil]-carbámico  
 (Ejemplo M96) (0,45 g, 0,71 mmol) por tratamiento con TFA  
 en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obteni-  
 25 do como un sólido amarillo (236 mg, 77%).  
 MS (ISP) 430,5 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 206 °C.

#### Ejemplo 110

8-(Isobutil-metil-amino)-2-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-  
fenil]-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepina-7-  
carbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
éster del ácido (4-ciano-5-(isobutil-metil-amino)-2-{3-[3-  
(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-  
fenil)-carbámico (Ejemplo M97) (0,39 g, 0,71 mmol) por tra-  
tamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento  
general N. Obtenido como un sólido amarillo (230 mg, 75%).  
MS (ISP) 428,5 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 170 °C.

Ejemplo 111

2-[3-(5-Hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-8-  
(isobutil-metil-amino)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b]  
[1,4]diazepina-7-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
éster del ácido (RS)-[4-ciano-5-(isobutil-metil-amino)-2-  
(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]  
triazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-fenil]-carbámico  
(Ejemplo M98) (0,46 g, 0,71 mmol) por tratamiento con TFA  
en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obteni-  
do como un sólido amarillo (180 mg, 57%).  
MS (ISP) 444,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 199 °C.

Ejemplo 112

2-[3-(3-Metil-isoxazol-5-il)-fenil]-4-oxo-8-piperidin-1-il-  
4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepina-7-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
éster del ácido (4-ciano-2-{3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-  
fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-piperidin-1-il-fenil)-

-226-

carbámico (Ejemplo M99) (0,41 g, 0,75 mmol) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo (226 mg, 70%).

MS (ISP) 426,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 246 °C.

5

### Ejemplo 113

8-Cloro-7-isobutilamino-4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (4-cloro-5-isobutilamino-2-{3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-fenil)-

10

carbámico (Ejemplo M100) (0,34 g, 0,63 mmol) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo (216 mg, 81%).

MS (ISP) 423,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 249 °C.

15

### Ejemplo 114

8-Cloro-4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-7-isobutilamino-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (RS)-[4-cloro-5-isobutilamino-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propionil-amino)-fenil]-carbámico (Ejemplo M101)

20

(0,17 g, 0,27 mmol) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo (41 mg, 35%).

25 MS (ISP) 439,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 214 °C.

### Ejemplo 115

4-[3-(5-Hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-7-(metil-propil-amino)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
éster del ácido (RS)-[5-(metil-propil-amino)-2-(3-oxo-3-{3-  
5 [5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-  
fenil]-propionil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico  
(Ejemplo M102) (0,15 g, 0,22 mmol) por tratamiento con TFA  
en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obteni-  
10 do como un sólido blanco apagado (31 mg, 30%).  
MS (ISP) 473,2 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 230 °C.

#### Ejemplo 116

4-[3-(3-Metil-isoxazol-5-il)-fenil]-7-(metil-propil-amino)-  
8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

15 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
éster del ácido [2-{3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-  
oxo-propionilamino)-5-(metil-propil-amino)-4-trifluorome-  
til-fenil]-carbámico (Ejemplo M103) (0,26 g, 0,45 mmol) por  
tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimien-  
to general N. Obtenido como un sólido amarillo claro (127  
20 mg, 61%).  
MS (ISP) 457,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 193 °C.

#### Ejemplo 117

4-[3-(5-Hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-7-  
25 (isobutil-metil-amino)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-  
benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
éster del ácido (RS)-[5-(isobutil-metil-amino)-2-(3-oxo-3-

{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-  
 fenil}-propionil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico  
 (Ejemplo M104) (0,51 g, 0,74 mmol) por tratamiento con TFA  
 en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obteni-  
 5 do como un sólido blanco apagado (169 mg, 47%).  
 MS (ISP) 487,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 230 °C.

#### Ejemplo 118

7-(Isobutil-metil-amino)-4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-  
fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-  
 10 2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
 éster del ácido (5-(isobutil-metil-amino)-2-{3-[3-(3-metil-  
 isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorome-  
 til-fenil)-carbámico (Ejemplo M105) (0,42 g, 0,71 mmol) por  
 15 tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimien-  
 to general N. Obtenido como un sólido amarillo (161 mg,  
 48%).  
 MS (ISP) 471,2 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 195 °C.

#### Ejemplo 119

4-[3-(5-Hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-7-  
(isopropil-metil-amino)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-  
benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
 éster del ácido (RS)-[5-(isopropil-metil-amino)-2-(3-oxo-3-  
 25 {3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-  
 fenil}-propionil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico  
 (Ejemplo M106) (0,50 g, 0,74 mmol) por tratamiento con TFA  
 en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obteni-

do como un sólido blanco apagado (156 mg, 45%).

MS (ISP) 473,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 234 °C.

#### Ejemplo 120

7-(Isopropil-metil-amino)-4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-  
5 fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-  
2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
éster del ácido (5-(isopropil-metil-amino)-2-{3-[3-(3-  
metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-  
10 trifluorometil-fenil)-carbámico (Ejemplo M107) (0,37 g,  
0,64 mmol) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con  
el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amari-  
llo (74 mg, 25%).

MS (ISP) 457,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 199 °C.

#### 15 Ejemplo 121

8-Cloro-7-(metil-propil-amino)-4-[3-(5-pirrolidin-1-  
ilmetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b]  
[1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 8-cloro-7-  
20 (metil-propil-amino)-4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-  
il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Ejemplo  
29) (220 mg, 0,50 mmol) por reacción con tionilcloruro en  
diclorometano y a continuación tratamiento del correspon-  
diente cloruro con pirrolidina en DMF de acuerdo al método  
25 descrito en el Ejemplo 45. Obtenido como una espuma de co-  
lor amarilla (63 mg, 26%).

MS (ISP) 492,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 122

4-[3-(5-Azetidin-1-ilmetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-8-  
cloro-7-(metil-propil-amino)-1,3-dihidro-  
benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 8-cloro-7-  
5 (metil-propil-amino)-4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Ejemplo 29) (118 mg, 0,27 mmol) por reacción con tionilcloruro en diclorometano y a continuación tratamiento del correspondiente cloruro con trimetileno-imina en DMF de acuerdo al  
10 método descrito en el Ejemplo 45. Obtenido como un sólido amarillo claro (65 mg, 50%).

MS (ISP) 478,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 169 °C.

#### Ejemplo 123

8-Cloro-4-[3-(5-dietilaminometil-[1,2,3]triazol-1-il)-  
15 fenil]-7-(metil-propil-amino)-1,3-dihidro-  
benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 8-cloro-7-  
(metil-propil-amino)-4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Ejemplo  
20 29) (219 mg, 0,50 mmol) por reacción con tionilcloruro en dicloro-metano y a continuación tratamiento del correspondiente cloruro con dietilamina en DMF de acuerdo al método descrito en el Ejemplo 45. Obtenido como un sólido amarillo claro (123 mg, 50%).

25 MS (ISP) 494,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 151 °C.

#### Ejemplo 124



8-Cloro-4-(3-(5-[(isopropil-metil-amino)-metil]-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil)-7-(metil-propil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 8-cloro-7-(metil-propil-amino)-4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Ejemplo 29) (219 mg, 0,50 mmol) por reacción con tionilcloruro en diclorometano y a continuación tratamiento del correspondiente cloruro con N-isopropil-metilamina en DMF de acuerdo al método descrito en el Ejemplo 45. Obtenido como un sólido amarillo claro (129 mg, 52%).

MS (ISP) 494,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 148 °C.

#### Ejemplo 125

8-Cloro-7-(isopropil-metil-amino)-4-[3-(5-pirrolidin-1-ilmetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 8-cloro-4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-7-(isopropil-metil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Ejemplo 96) (219 mg, 0,50 mmol) por reacción con tionilcloruro en diclorometano y a continuación tratamiento del correspondiente cloruro con pirrolidina en DMF de acuerdo al método descrito en el Ejemplo 45. Obtenido como un sólido amarillo claro (157 mg, 64%).

MS (ISP) 492,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 172 °C.

#### Ejemplo 126

8-Cloro-7-(isobutil-metil-amino)-4-[3-(5-pirrolidin-1-ilmetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 8-cloro-4-  
5 [3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-7-(isobutil-metil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Ejemplo 101) (226 mg, 0,50 mmol) por reacción con tionilcloruro en diclorometano y a continuación tratamiento del correspondiente cloruro con pirrolidina en DMF de acuerdo al método descrito en el Ejemplo 45. Obtenido como un sólido  
10 amarillo claro (163 mg, 64%).

MS (ISP) 506,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 190 °C.

Ejemplo 127

8-Cloro-4-[3-(5-dimetilaminometil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-7-(isopropil-metil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 8-cloro-4-  
[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-7-  
(isopropil-metil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-  
20 2-ona (Ejemplo 99) (219 mg, 0,50 mmol) por reacción con tionilcloruro en diclorometano y a continuación tratamiento del correspondiente cloruro con dimetilamina en DMF de acuerdo al método descrito en el Ejemplo 45. Obtenido como un sólido marrón claro (143 mg, 61%).

25 MS (ISP) 566,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 225 °C.

Ejemplo 128

8-Cloro-4-[3-(5-dimetilaminometil-[1,2,3]triazol-1-il)-  
fenil]-7-(isobutil-metil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b]  
[1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 8-cloro-4-  
5 [3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-7-(isobutil-  
metil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Ejem-  
plo 101) (226 mg, 0,50 mmol) por reacción con tionilcloruro  
en diclorometano y a continuación tratamiento del corres-  
pondiente cloruro con dimetilamina en DMF de acuerdo al  
10 método descrito en el Ejemplo 45. Obtenido como un sólido  
marrón claro (134 mg, 56%).

MS (ISP) 480,5 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 199 °C.

Ejemplo 129

4-[3-(5-Azetidin-1-ilmetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-8-  
15 cloro-7-(isopropil-metil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b]  
[1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 8-cloro-4-  
[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-7-  
(isopropil-metil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-  
20 2-ona (Ejemplo 99) (219 mg, 0,50 mmol) por reacción con  
tionilcloruro en diclorometano y a continuación tratamiento  
del correspondiente cloruro con trimetileno-imina en DMF de  
acuerdo al método descrito en el Ejemplo 45. Obtenido como  
un sólido marrón claro (102 mg, 43%).

25 MS (ISP) 478,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 177 °C.

Ejemplo 130

4-[3-(5-Azetidin-1-ilmetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-8-  
cloro-7-(isobutil-metil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b]  
[1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 8-cloro-4-  
5 [3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-7-(isobutil-  
metil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona ( Ejem-  
plo 101) (220 mg, 0,49 mmol) por reacción con tionilcloruro  
en diclorometano y a continuación tratamiento del corres-  
pondiente cloruro con trimetileno-imina en DMF de acuerdo  
10 al método descrito en el Ejemplo 45. Obtenido como un sólido  
marrón claro (125 mg, 52%).

MS (ISP) 492,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 191 °C.

Ejemplo 131

8-Cloro-4-[3-(5-metilaminometil-[1,2,3]triazol-1-il)-  
15 fenil]-7-(metil-propil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b]  
[1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 8-cloro-7-  
(metil-propil-amino)-4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-  
il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Ejemplo  
20 29) (230 mg, 0,52 mmol) por reacción con tionilcloruro en  
diclorometano y a continuación tratamiento del correspon-  
diente cloruro con metilamina en DMF de acuerdo al método  
descrito en el Ejemplo 45. Obtenido como un sólido amarillo  
claro (122 mg, 52%).

25 MS (ISP) 452,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 185 °C.

Ejemplo 132

4-[3-(5-Hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-7-  
(isobutil-metil-amino)-8-metil-1,3-dihidro-benzo[b]  
[1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
éster del ácido (RS)-[5-(isobutil-metil-amino)-4-metil-2-  
5 (3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-  
[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-fenil]-  
carbámico (Ejemplo M108) (0,33 g, 0,52 mmol) por tratamien-  
to con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general  
10 N. Obtenido como un sólido marrón pálido (188 mg, 79%).  
MS (ISP) 431,4 [(M-H)<sup>-</sup>]; pf 198 °C.

#### Ejemplo 133

4-[3-(5-Hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-8-metil-7-  
pirrolidin-1-il-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

15 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
éster del ácido (RS)-[4-metil-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-  
piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil})-  
propionilamino)-5-pirrolidin-1-il-fenil]-carbámico (Ejemplo  
M110) (0,41 g, 0,66 mmol) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
20 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un  
sólido amarillo claro (239 mg, 86%).  
MS (ISP) 417,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 202 °C.

#### Ejemplo 134

7-(Isobutil-metil-amino)-8-metil-4-[3-(3-metil-isoxazol-5-  
25 il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
éster del ácido (5-(isobutil-metil-amino)-4-metil-2-{3-[3-  
(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino})-

-236-

fenil)-carbámico (Ejemplo M109) (0,33 g, 0,62 mmol) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido marrón pálido (136 mg, 53%).

5 MS (ISP) 417,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 187 °C.

#### Ejemplo 135

8-Metil-4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-7-pirrolidin-1-il-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (4-metil-2-{3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-pirrolidin-1-il-fenil)-carbámico (Ejemplo M111) (0,33 g, 0,64 mmol) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido blanco apagado (223 mg, 87%).

15 MS (ISP) 401,5 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 211 °C.

#### Ejemplo 136

4-[3-(5-Dimetilaminometil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-7-(isobutil-metil-amino)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

20 El compuesto del título se preparó a partir de 4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-7-(isobutil-metil-amino)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Ejemplo 117) (300 mg, 0,62 mmol) por reacción con tionilcloruro en diclorometano y a continuación tratamiento  
25 del correspondiente cloruro con dimetilamina en DMF de acuerdo al método descrito en el Ejemplo 45. Obtenido como un sólido marrón claro (110 mg, 35%).

MS (ISP) 514,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 182 °C.

Ejemplo 137

8-(Isobutil-metil-amino)-4-oxo-2-[3-(5-pirrolidin-1-ilmetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepina-7-carbonitrilo

- 5 El compuesto del título se preparó a partir de 2-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-8-(isobutil-metil-amino)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepina-7-carbonitrilo (Ejemplo 111) (200 mg, 0,45 mmol) por reacción con tionilcloruro en diclorometano y a continuación tratamiento del correspondiente cloruro con pirrolidina en DMF de acuerdo al método descrito en el Ejemplo 45. Obtenido como un sólido amarillo claro (140 mg, 63%).
- 10 MS (ISP) 497,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 174 °C.

Ejemplo 138

- 15 7-(Isobutil-metil-amino)-4-[3-(5-pirrolidin-1-ilmetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

- El compuesto del título se preparó a partir de 4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-7-(isobutil-metil-amino)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Ejemplo 117) (300 mg, 0,62 mmol) por reacción con tionilcloruro en diclorometano y a continuación tratamiento del correspondiente cloruro con pirrolidina en DMF de acuerdo al método descrito en el Ejemplo 45. Obtenido como una espuma de color naranja claro (80 mg, 24%).
- 20 MS (ISP) 540,5 [(M+H)<sup>+</sup>].
- 25

Ejemplo 139

7-(Isobutil-metil-amino)-8-metil-4-[3-(5-pirrolidin-1-ilmetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-7-(isobutil-metil-amino)-8-metil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Ejemplo 132) (200 mg, 0,46 mmol) por reacción con tionilcloruro en diclorometano y a continuación tratamiento del correspondiente cloruro con pirrolidina en DMF de acuerdo al método descrito en el Ejemplo 45. Obtenido como un sólido amarillo claro (50 mg, 22%).

MS (ISP) 486,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 177 °C.

#### Ejemplo 140

8-(Isobutil-metil-amino)-2-(3-(5-[(isobutil-metil-amino)-metil]-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepina-7-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de 2-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-8-(isobutil-metil-amino)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepina-7-carbonitrilo (Ejemplo 111) (220 mg, 0,50 mmol) por reacción con tionilcloruro en diclorometano y a continuación tratamiento del correspondiente cloruro con N-isobutilmetilamina en DMF de acuerdo al método descrito en el Ejemplo 45. Obtenido como un sólido amarillo claro (100 mg, 39%).

MS (ISP) 513,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 169 °C.

#### Ejemplo 141



7-(Isobutil-metil-amino)-4-(3-{5-[(isopropil-metil-amino)-metil]-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil}-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-7-(isobutil-metil-amino)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Ejemplo 117) (260 mg, 0,53 mmol) por reacción con tionilcloruro en diclorometano y a continuación tratamiento del correspondiente cloruro con N-isopropil-metilamina en DMF de acuerdo al método descrito en el Ejemplo 45. Obtenido como un sólido marrón claro (70 mg, 24%).

MS (ISP) 542,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 157 °C.

#### Ejemplo 142

8-Cloro-4-[3-(5-ciclopentilaminometil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-7-(isopropil-metil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 8-cloro-4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-7-(isopropil-metil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Ejemplo 96) (220 mg, 0,50 mmol) por reacción con tionilcloruro en diclorometano y a continuación tratamiento del correspondiente cloruro con ciclopentilamina en DMF de acuerdo al método descrito en el Ejemplo 45. Obtenido como un sólido amarillo claro (170 mg, 67%).

MS (ISP) 506,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 174 °C.

#### Ejemplo 143

4-(3-{5-[(Ciclopropilmetil-amino)-metil]-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil}-7-(isobutil-metil-amino)-8-metil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-7-(isobutil-metil-amino)-8-metil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Ejemplo 132) (250 mg, 0,58 mmol) por reacción con tionilcloruro en diclorometano y a continuación tratamiento del correspondiente cloruro con ciclopropilmetilamina en DMF de acuerdo al método descrito en el Ejemplo 45. Obtenido como un sólido amarillo claro (50 mg, 18%).

MS (ISP) 486,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 184 °C.

#### Ejemplo 144

8-Cloro-7-(isobutil-metil-amino)-4-[3-(5-piperidin-1-ilmetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 8-cloro-4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-7-(isobutil-metil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Ejemplo 101) (220 mg, 0,49 mmol) por reacción con tionilcloruro en diclorometano y a continuación tratamiento del correspondiente cloruro con piperidina en DMF de acuerdo al método descrito en el Ejemplo 45. Obtenido como un sólido marrón claro (250 mg, 99%).

MS (ISP) 520,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 169 °C.

#### Ejemplo 145

8-Cloro-4-{3-[5-(isopropilamino-metil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-7-(isopropil-metil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 8-cloro-4-  
5 [3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-7-(isopropil-metil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Ejemplo 96) (220 mg, 0,50 mmol) por reacción con tionilcloruro en diclorometano y a continuación tratamiento del correspondiente cloruro con isopropilamina en DMF de  
10 acuerdo al método descrito en el Ejemplo 45. Obtenido como un sólido amarillo claro (160 mg, 67%).

MS (ISP) 480,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 208 °C.

#### Ejemplo 146

8-Cloro-7-(isopropil-metil-amino)-4-[3-(5-[(2-metoxi-  
15 etil)-metil-amino]-metil)-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 8-cloro-4-  
[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-7-(isopropil-metil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-  
20 2-ona (Ejemplo 96) (220 mg, 0,50 mmol) por reacción con tionilcloruro en diclorometano y a continuación tratamiento del correspondiente cloruro con N-(2-metoxietil)metilamina en DMF de acuerdo al método descrito en el Ejemplo 45. Obtenido como un sólido amarillo claro (120 mg, 47%).

25 MS (ISP) 510,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 119 °C.

#### Ejemplo 147

8-Cloro-4-(3-{5-[(ciclopropilmetil-amino)-metil]-  
[1,2,3]triazol-1-il}-fenil)-7-(isopropil-metil-amino)-1,3-  
dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 8-cloro-4-  
5 [3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-7-  
(isopropil-metil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-  
2-ona (Ejemplo 96) (220 mg, 0,50 mmol) por reacción con  
tionilcloruro en diclorometano y a continuación tratamiento  
del correspondiente cloruro con aminometil-ciclopropano en  
10 DMF de acuerdo al método descrito en el Ejemplo 45. Obteni-  
do como un sólido marrón claro (150 mg, 61%).  
MS (ISP) 592,2 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 151 °C.

#### Ejemplo 148

8-Cloro-7-(isopropil-metil-amino)-4-(3-{5-[(isopropil-  
15 metil-amino)-metil]-[1,2,3]triazol-1-il}-fenil)-1,3-  
dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 8-cloro-4-  
[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-7-  
(isopropil-metil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-  
20 2-ona (Ejemplo 96) (220 mg, 0,50 mmol) por reacción con  
tionilcloruro en diclorometano y a continuación tratamiento  
del correspondiente cloruro con N-isopropilmetilamina en  
DMF de acuerdo al método descrito en el Ejemplo 45. Obteni-  
do como un sólido amarillo claro (120 mg, 49%).  
25 MS (ISP) 494,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 180 °C.

#### Ejemplo 149

8-Cloro-4-(3-(5-[(isobutil-metil-amino)-metil]-  
[1,2,3]triazol-1-il)-fenil)-7-(isopropil-metil-amino)-1,3-  
dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 8-cloro-4-  
5 [3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-7-  
(isopropil-metil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-  
2-ona (Ejemplo 96) (220 mg, 0,50 mmol) por reacción con  
tionilcloruro en diclorometano y a continuación tratamiento  
del correspondiente cloruro con N-isobutilmetilamina en DMF  
10 de acuerdo al método descrito en el Ejemplo 45. Obtenido  
como un sólido amarillo claro (190 mg, 75%).

MS (ISP) 508,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 182 °C.

Ejemplo 150

15 4-[3-(5-Dimetilaminometil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-7-  
(isopropil-metil-amino)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-  
benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 4-[3-(5-  
hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-7-(isopropil-  
metil-amino)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]  
20 diazepin-2-ona (Ejemplo 119) (200 mg, 0,42 mmol) por reac-  
ción con tionilcloruro en diclorometano y a continuación  
tratamiento del correspondiente cloruro con dimetilamina en  
DMF de acuerdo al método descrito en el Ejemplo 45. Obteni-  
do como un sólido blanco apagado (80 mg, 38%).

25 MS (ISP) 500,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 197 °C.

Ejemplo 151

7-(Isopropil-metil-amino)-4-[3-(5-pirrolidin-1-ilmetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-7-(isopropil-metil-amino)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Ejemplo 119) (200 mg, 0,42 mmol) por reacción con tionilcloruro en diclorometano y a continuación tratamiento del correspondiente cloruro con pirrolidina en DMF de acuerdo al método descrito en el Ejemplo 45. Obtenido como un sólido marrón claro (140 mg, 63%).  
MS (ISP) 526,2 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 175 °C.

Ejemplo 152

7-(Isopropil-metil-amino)-4-(3-(5-[(isopropil-metil-amino)-metil]-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-7-(isopropil-metil-amino)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Ejemplo 119) (220 mg, 0,47 mmol) por reacción con tionilcloruro en diclorometano y a continuación tratamiento del correspondiente cloruro con N-isopropil-metilamina en DMF de acuerdo al método descrito en el Ejemplo 45. Obtenido como un sólido amarillo claro (110 mg, 45%).  
MS (ISP) 528,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 182 °C.

Ejemplo 153

4-(3-(5-[(Ciclopropilmetil-amino)-metil]-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil)-7-(isopropil-metil-amino)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-7-(isopropilmetil-amino)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4] diazepin-2-ona (Ejemplo 119) (210 mg, 0,44 mmol) por reacción con tionilcloruro en diclorometano y a continuación tratamiento del correspondiente cloruro con aminometil-ciclopropano en DMF de acuerdo al método descrito en el Ejemplo 45. Obtenido como un sólido marrón claro (110 mg, 47%).

MS (ISP) 526,2 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 152 °C.

#### Ejemplo 154

8-Cloro-4-[3-(5-ciclopropilaminometil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-7-(isopropil-metil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4] diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 8-cloro-4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-7-(isopropil-metil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Ejemplo 96) (220 mg, 0,50 mmol) por reacción con tionilcloruro en diclorometano y a continuación tratamiento del correspondiente cloruro con ciclopropilamina en DMF de acuerdo al método descrito en el Ejemplo 45. Obtenido como un sólido amarillo claro (40 mg, 17%).

MS (ISP) 478,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 144 °C.

#### Ejemplo 155

4-{3-[5-(Isopropilamino-metil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-  
7-(isopropil-metil-amino)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-  
benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 4-[3-(5-  
5 hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-7-(isopropil-  
metil-amino)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]  
diazepin-2-ona (Ejemplo 119) (236 mg, 0,50 mmol) por reac-  
ción con tionilcloruro en diclorometano y a continuación  
tratamiento del correspondiente cloruro con isopropilamina  
10 en DMF de acuerdo al método descrito en el Ejemplo 45. Ob-  
tenido como un sólido amarillo claro (100 mg, 39%).

MS (ISP) 514,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 191 °C.

Ejemplo 156

8-Cloro-4-{3-[5-(isobutilamino-metil)-[1,2,3]triazol-1-il]-  
15 fenil}-7-(isopropil-metil-amino)-1,3-dihidro-  
benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 8-cloro-4-  
[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-7-  
(isopropil-metil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-  
20 2-ona (Ejemplo 96) (220 mg, 0,50 mmol) por reacción con  
tionilcloruro en diclorometano y a continuación tratamiento  
del correspondiente cloruro con isobutilamina en DMF de  
acuerdo al método descrito en el Ejemplo 45. Obtenido como  
un sólido amarillo claro (160 mg, 65%).

25 MS (ISP) 494,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 182 °C.

Ejemplo 157



4-[3-(5-Ciclopropilaminometil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-  
7-(isopropil-metil-amino)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-  
benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 4-[3-(5-  
5 hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-7-(isopropil-  
metil-amino)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]  
diazepin-2-ona (Ejemplo 119) (236 mg, 0,50 mmol) por reac-  
ción con tionilcloruro en diclorometano y a continuación  
tratamiento del correspondiente cloruro con ciclopropilami-  
10 na en DMF de acuerdo al método descrito en el Ejemplo 45.  
Obtenido como un sólido amarillo claro (70 mg, 27%).  
MS (ISP) 512,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 178 °C.

#### Ejemplo 158

7-(Isobutil-metil-amino)-8-metil-4-[3-(5-pirrolidin-1-  
15 ilmetil-[1,2,4]triazol-1-il)-fenil]-1,3-dihidro-  
benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 4-[3-(5-  
hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-7-(isobutil-metil-  
amino)-8-metil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona  
20 (Ejemplo 132) (180 mg, 0,42 mmol) por reacción con tionil-  
cloruro en diclorometano y a continuación tratamiento del  
correspondiente cloruro con pirrolidina en DMF de acuerdo  
al método descrito en el Ejemplo 45. Obtenido como un sólido  
blanco apagado (106 mg, 52%).  
25 MS (ISP) 486,5 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 164 °C.

#### Ejemplo 159

4-[3-(5-Ciclopropilaminometil-[1,2,4]triazol-1-il)-fenil]-  
7-(isobutil-metil-amino)-8-metil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]  
diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 4-[3-(5-  
5 hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-7-(isobutil-metil-  
amino)-8-metil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

(Ejemplo 132) (180 mg, 0,42 mmol) por reacción con tionil-  
cloruro en diclorometano y a continuación tratamiento del  
correspondiente cloruro con ciclopropilamina en DMF de  
10 acuerdo al método descrito en el Ejemplo 45. Obtenido como  
un sólido amarillo claro (108 mg, 55%).

MS (ISP) 472,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 114 °C.

Ejemplo 160

8-Cloro-7-isopropilamino-4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-  
15 fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
éster del ácido (4-cloro-5-isopropilamino-2-(3-[3-(3-metil-  
isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino)-fenil)-  
carbámico (Ejemplo M112) (0,16 g, 0,31 mmol) por tratamien-  
to con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general  
20 N. Obtenido como un sólido marrón pálido (120 mg, 93%).

MS (ISP) 409,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 225 °C.

Ejemplo 161

8-Cloro-4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-7-  
25 isopropilamino-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
éster del ácido (RS)-[4-cloro-5-isopropilamino-2-(3-oxo-3-  
(3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il)-

fenil}-propionilamino)-fenil]-carbámico (Ejemplo M113) (0,37 g, 0,60 mmol) por tratamiento con TFA en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo claro (209 mg, 82%).

5 MS (ISP) 425,4  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ ; pf 250 °C.

#### Ejemplo 162

8-Cloro-7-(metil-propil-amino)-4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,4] triazol-1-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

- 10 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (RS)-[4-cloro-5-(metil-propil-amino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,4]triazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-fenil]-carbámico (Ejemplo M114) (1,47 g, 2,29 mmol) por tratamiento con TFA en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$
- 15 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo pálido (1,0 g, 99%).
- MS (ISP) 439,5  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ ; pf 192 °C.

#### Ejemplo 163

- 20 8-Cloro-4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,4]triazol-1-il)-fenil]-7-(isobutil-metil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

- El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (RS)-[4-cloro-5-(isobutil-metil-amino)-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,4] triazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-fenil]-carbámico (Ejemplo M115) (0,61 g, 0,93 mmol) por tratamiento con TFA en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido marrón claro (290 mg, 69%).

MS (ISP) 453,5 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 195 °C.

Ejemplo 164

8-Cloro-7-(metil-propil-amino)-4-[3-(5-pirrolidin-1-ilmetil-[1,2,4]triazol-1-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 8-cloro-7-(metil-propil-amino)-4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,4]triazol-1-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Ejemplo 162) (220 mg, 0,50 mmol) por reacción con tionilcloruro en diclorometano y a continuación tratamiento del correspondiente cloruro con pirrolidina en DMF de acuerdo al método descrito en el Ejemplo 45. Obtenido como un sólido amarillo claro (114 mg, 46%).

MS (ISP) 492,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 183°C.

Ejemplo 165

8-Cloro-7-(isobutil-metil-amino)-4-[3-(5-pirrolidin-1-ilmetil-[1,2,4]triazol-1-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 8-cloro-4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,4]triazol-1-il)-fenil]-7-(isobutil-metil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Ejemplo 163) (200 mg, 0,44 mmol) por reacción con tionilcloruro en diclorometano y a continuación tratamiento del correspondiente cloruro con pirrolidina en DMF de acuerdo al método descrito en el Ejemplo 45. Obtenido como un sólido amarillo claro (99 mg, 44%).

MS (ISP) 506,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 164 °C.

Ejemplo 166

8-Cloro-4-[3-(5-dimetilaminometil-[1,2,4]triazol-1-il)-  
fenil]-7-(metil-propil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b]  
[1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 8-cloro-7-  
5 (metil-propil-amino)-4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,4]triazol-1-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Ejemplo 162) (220 mg, 0,50 mmol) por reacción con tionilcloruro en diclorometano y a continuación tratamiento del correspondiente cloruro con dimetilamina en DMF de acuerdo al método descrito en el Ejemplo 45. Obtenido como un sólido amarillo claro (93 mg, 540%).

MS (ISP) 466,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 170 °C.

Ejemplo 167

8-Cloro-4-[3-(5-ciclopropilaminometil-[1,2,4]triazol-1-il)-  
15 fenil]-7-(metil-propil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]  
diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 8-cloro-7-  
(metil-propil-amino)-4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,4]triazol-1-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Ejemplo  
20 162) (220 mg, 0,50 mmol) por reacción con tionilcloruro en diclorometano y a continuación tratamiento del correspondiente cloruro con ciclopropilamina en DMF de acuerdo al método descrito en el Ejemplo 45. Obtenido como un sólido amarillo claro (95 mg, 40%).

25 MS (ISP) 478,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 123 °C.

Ejemplo 168

-252-

4-[3-(5-Hidroximetil-[1,2,4]triazol-1-il)-fenil]-7-  
(isobutil-metil-amino)-8-metil-1,3-dihidro-benzo[b]  
[1,4]diazepin-2-ona

- Preparado a partir de terc-butil éster del ácido (RS)-[5-  
 5 (isobutil-metil-amino)-4-metil-2-(3-oxo-3-{3-[5-  
 (tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,4]triazol-1-il]-  
 fenil}-propionilamino)-fenil]-carbámico (Ejemplo M116)  
 (0,96 g, 1,51 mmol) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de  
 acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un  
 10 sólido marrón pálido (480 mg, 73%).  
 MS (ISP) 433,6 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 191 °C.

#### Ejemplo 169

7-(Metil-propil-amino)-4-(3-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-8-  
trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

- 15 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
 éster del ácido {5-(metil-propil-amino)-2-[3-oxo-3-(3-  
 [1,2,4]triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluoro-  
 metil-fenil}-carbámico (Ejemplo M117) (0,31 g, 0,55 mmol)  
 por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedi-  
 20 miento general N. Obtenido como un sólido amarillo claro  
 (192 mg, 78%).  
 MS (ISP) 443,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 185 °C.

#### Ejemplo 170

7-(Metil-propil-amino)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-8-  
 25 trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
 éster del ácido {5-(metil-propil-amino)-2-[3-oxo-3-(3-  
 [1,2,3]triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-4-

trifluorometil-fenil}-carbámico (Ejemplo M118) (0,33 g, 0,59 mmol) por tratamiento con TFA en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo claro (115 mg, 44%).

5 MS (ISP) 443,4  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ ; pf 147 °C.

#### Ejemplo 171

7-(Isobutil-metil-amino)-4-(3-pirazol-1-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

10 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido {5-(isobutil-metil-amino)-2-[3-oxo-3-(3-pirazol-1-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbámico (Ejemplo M119) (0,49 g, 0,85 mmol) por tratamiento con TFA en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo claro (324  
15 mg, 83%).

MS (ISP) 454,4  $[(\text{M}-\text{H})^-]$ ; pf 182 °C.

#### Ejemplo 172

4-[8-(Isopropil-metil-amino)-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-piridina-2-carbonitrilo

20

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2-[3-(2-ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propionilamino]-5-(isopropil-metil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico (Ejemplo M120) (0,67 g, 1,29 mmol) por  
25 tratamiento con TFA en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo claro (210 mg, 41%).

MS (ISP) 400,3  $[(\text{M}-\text{H})^-]$ ; pf 189 °C.

**Ejemplo 173**

8-Cloro-7-(isobutil-metil-amino)-4-(3-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido {4-cloro-5-(isobutil-metil-amino)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbámico (Ejemplo M121) (0,76 g, 1,41 mmol) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido naranja claro (530 mg, 89%).

10 MS (ISP) 423,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 213 °C.

**Ejemplo 174**

7-(Isobutil-metil-amino)-4-(3-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

Preparado a partir de terc-butil éster del ácido {5-(isobutil-metil-amino)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbámico (Ejemplo M122) (0,50 g, 0,87 mmol) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido marrón claro (350 mg, 88%).

20 MS (ISP) 457,5 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 198 °C.

**Ejemplo 175**

8-Cloro-7-(isobutil-metil-amino)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido {4-cloro-5-(isobutil-metil-amino)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbámico (Ejemplo M123) (0,17 g, 0,31 mmol) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general

25 éster del ácido {4-cloro-5-(isobutil-metil-amino)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-

carbámico (Ejemplo M123) (0,17 g, 0,31 mmol) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general



N. Obtenido como un sólido amarillo claro (100 mg, 75%).

MS (ISP) 423,5 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 85 °C.

#### Ejemplo 176

7-(Isobutil-metil-amino)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-8-  
5 trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido {5-(isobutil-metil-amino)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbámico (Ejemplo M124) (0,44 g, 0,77 mmol) por  
10 tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido marrón claro (170 mg, 49%).

MS (ISP) 457,5 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 202 °C.

#### Ejemplo 177

15 4-(3-Imidazol-1-il-fenil)-7-isobutilamino-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido {2-[3-(3-imidazol-1-il-fenil)-3-oxo-propionilamino]-5-isobutilamino-4-trifluorometil-fenil}-  
20 carbámico (Ejemplo M125) (0,43 g, 0,77 mmol) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo claro (260 mg, 76%).

MS (ISP) 442,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 221 °C.

#### Ejemplo 178

25 8-Cloro-4-(3-imidazol-1-il-fenil)-7-isobutilamino-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido {4-cloro-2-[3-(3-imidazol-1-il-fenil)-3-

oxo-propionilamino]-5-isobutilamino-fenil}-carbámico (Ejemplo M126) (0,33 g, 0,63 mmol) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo claro (240 mg, 94%).

5 MS (ISP) 408,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 212 °C.

Ejemplo 179

8-Cloro-7-(isobutil-amino)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido {4-cloro-5-(isobutil-amino)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbámico (Ejemplo M127) (0,22 g, 0,42 mmol) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo claro (90 mg, 53%).

15 MS (ISP) 407,3 [(M-H)<sup>-</sup>]; pf 249 °C.

Ejemplo 180

7-(Isobutil-amino)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido {5-(isobutil-amino)-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbámico (Ejemplo M128) (0,34 g, 0,61 mmol) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido marrón claro (150 mg, 56%).

25 MS (ISP) 443,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 212 °C.

Ejemplo 181

8-Cloro-7-(isobutil-amino)-4-(3-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-  
1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido {4-cloro-5-(isobutil-amino)-2-[3-oxo-3-(3-  
5 [1,2,4]triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbámico (Ejemplo M129) (0,39 g, 0,74 mmol) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido naranja claro (270 mg, 89%).

MS (ISP) 407,3 [(M-H)<sup>+</sup>]; pf 222 °C.

10

Ejemplo 182

7-(Isobutil-amino)-4-(3-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-8-  
trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido {5-(isobutil-amino)-2-[3-oxo-3-(3-  
15 [1,2,4]triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbámico (Ejemplo M130) (0,43 g, 0,77 mmol) por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido marrón claro (270 mg, 61%).

20

MS (ISP) 441,3 [(M-H)<sup>+</sup>]; pf 191 °C.

Ejemplo 183

8-Cloro-7-(etil-metil-amino)-4-[3-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2-amino-4-cloro-5-(etil-metil-amino)-  
25 fenil]-carbámico (0,15 g) (Ejemplo J7) y terc-butil éster del ácido 3-oxo-3-[3-[4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-tiazol-2-il]-fenil]-propiónico (0,23 g) (Ejemplo K27) de

acuerdo con el procedimiento general M. El obtenido material se desprotegió y se cicló por tratamiento con TFA en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo (0,14 g).

5 MS (ISN) 439,2 [(M-H)<sup>+</sup>]; pf 136-137 °C.

#### Ejemplo 184

8-Cloro-4-[3-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-fenil]-7-(metil-propil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2-amino-4-cloro-5-(metil-propil-amino)-fenil]-carbámico (0,16 g) (Ejemplo J8) y terc-butil éster del ácido 3-oxo-3-[3-[4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-tiazol-2-il]-fenil]-propiónico (0,23 g) (Ejemplo K27) de acuerdo con el procedimiento general M. El obtenido material se desprotegió y se cicló por tratamiento con TFA en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo (0,10 g).

MS (ISN) 453,2 [(M-H)<sup>+</sup>]; pf 211-213 °C.

#### Ejemplo 185

20 8-Cloro-4-[3-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-fenil]-7-(isopropil-metil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2-amino-4-cloro-5-(isopropil-metil-amino)-fenil]-carbámico (0,17 g) (Ejemplo J26) y terc-butil éster del ácido 3-oxo-3-[3-[4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-tiazol-2-il]-fenil]-propiónico (Ejemplo K27) (0,23 g) de acuerdo con el procedimiento general M. El material obteni-

do se desprotegió y se cicló por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido marrón claro (0,05 g).

MS (ISP) 455,2 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 193-195 °C.

5

Ejemplo 186

8-Cloro-4-[3-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-fenil]-7-(isobutil-metil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2-amino-4-cloro-5-(isobutil-metilo-amino)-fenil]-carbámico (0,23 g) (Ejemplo J27) y terc-butil éster del ácido 3-oxo-3-[3-[4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-tiazol-2-il]-fenil]-propiónico (0,32 g) (Ejemplo K27) de acuerdo con el procedimiento general M. El material obtenido se desprotegió y se cicló por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo (0,06 g).

MS (ISP) 469,1 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 135-136 °C.

Ejemplo 187

8-Cloro-7-(etil-metil-amino)-4-[3-(4-hidroximetil-oxazol-2-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2-amino-4-cloro-5-(etil-metil-amino)-fenil]-carbámico (0,15 g) (Ejemplo J7) y terc-butil éster del ácido 3-oxo-3-[3-[4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-oxazol-2-il]-fenil]-propiónico (0,22 g) (Ejemplo K11) de acuerdo con el procedimiento general M. El obtenido material se desprotegió y se cicló por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido

-260-

como un sólido amarillo (0,10 g).

MS (ISN) 423,1 [(M-H)<sup>+</sup>]; pf 165-166 °C.

#### Ejemplo 188

8-Cloro-4-[3-(4-hidroximetil-oxazol-2-il)-fenil]-7-(metil-  
5 propil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2-amino-4-cloro-5-(metil-propil-amino)-fenil]-carbámico (0,16 g) (Ejemplo J8) y terc-butil éster del ácido 3-oxo-3-[3-[4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-oxazol-2-il]-fenil]-propiónico (0,22 g) (Ejemplo K11) de  
10 acuerdo con el procedimiento general M. El material obtenido se desprotegió y se cicló por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo (0,10 g).

15 MS (ISP) 437,2 [(M-H)<sup>+</sup>]; pf 166-167 °C.

#### Ejemplo 189

8-Cloro-4-[3-(4-hidroximetil-oxazol-2-il)-fenil]-7-  
(isopropil-metil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-  
20 2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2-amino-4-cloro-5-(isopropil-metil-amino)-fenil]-carbámico (0,17 g) (Ejemplo J26) y terc-butil éster del ácido 3-oxo-3-[3-[4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-oxazol-2-il]-fenil]-propiónico (0,22 g) (Ejemplo K11) de  
25 acuerdo con el procedimiento general M. El material obtenido se desprotegió y se cicló por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo (0,05 g).

-261-

MS (ISP) 439,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 143-145 °C.

**Ejemplo 190**

8-Cloro-4-[3-(4-hidroximetil-oxazol-2-il)-fenil]-7-  
(isobutil-metil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-  
5 ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2-amino-4-cloro-5-(isobutil-metilo-amino)-fenil]-carbámico (0,23 g) (Ejemplo J27) y terc-butil éster del ácido 3-oxo-3-[3-[4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-oxazol-2-il]-fenil]-propiónico (0,31 g) (Ejemplo K11) de acuerdo con el procedimiento general M. El material obtenido se desprotegió y se cicló por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo (0,18 g).

15 MS (ISP) 453,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 166-167 °C.

**Ejemplo 191**

8-Cloro-7-dimetilamino-4-[3-(4-metilaminometil-tiazol-2-  
il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

a) 8-Cloro-4-[3-(4-clorometil-tiazol-2-il)-fenil]-7-  
20 dimetilamino-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

Una mezcla de 8-cloro-7-dimetilamino-4-[3-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (0,38 g) (Ejemplo 19) y cloruro de tionilo (0,1 mL) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se calentó a 40. °C durante 2 h. La mezcla heterogénea  
25 se evaporó al vacío y el residuo se trituró con AcOEt para proporcionar el compuesto del título (0,44 g) en forma de un sólido de color marrón claro, MS (ISP) 445,1 [(M+H)<sup>+</sup>].

b) 8-Cloro-7-dimetilamino-4-[3-(4-metilaminometil-tiazol-2-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

Una mezcla de 8-cloro-4-[3-(4-clorometil-tiazol-2-il)-fenil]-7-dimetilamino-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-

5 ona (89 mg) y KI (3 mg) en una solución 8M de metilamina en EtOH (1 mL) se agitó a 20 °C durante 20 h. Se añadió H<sub>2</sub>O (25 mL) y el pH de la mezcla se ajustó a 11 mediante adición de NaOH 2N. El precipitado se recogió por filtración y se purificó por cromatografía en gel de sílice usando MeOH como  
10 eluyente. El producto se agitó con MeOH acuoso 20% (10 mL) y el sólido se aisló por filtración para proporcionar el compuesto del título (49 mg) en forma de polvo de color amarillo.

MS (ISP) 440,2 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 129-130 °C.

15

Ejemplo 192

8-Cloro-7-dimetilamino-4-[3-(4-morfolin-4-ilmetil-tiazol-2-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

Una mezcla de 8-cloro-4-[3-(4-clorometil-tiazol-2-il)-fenil]-7-dimetilamino-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-

20 ona (89 mg) (Ejemplo 191a), morfolina (0,17 mL) y KI (3 mg) en EtOH (0,5 mL) se agitó a 60° C durante 3 h. Se añadió H<sub>2</sub>O (25 mL) a la solución en frío y el precipitado se recogió por filtración y se purificó por cromatografía en gel de sílice usando AcOEt/acetona (1:1) como eluyente. El producto se agitó con MeOH 20% acuoso (20 mL) El pH de la mezcla  
25 se ajustó a 11 mediante adición de NaOH 1N y a continuación se aisló el sólido por filtración para proporcionar el compuesto del título (55 mg) en forma de polvo de color amari-



llo.

MS (ISP) 496,2 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 138-143 °C.

### Ejemplo 193

8-Cloro-7-dimetilamino-4-[3-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-

5 fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

a) 4-(3-Bromoacetil-fenil)-8-cloro-7-dimetilamino-1,3-  
dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

Una solución de terc-butil éster del ácido 3-oxo-3-[3-(2-bromo-1,1-dimetoxi-etil)-fenil]-propiónico (2,34 g) (Ejemplo K28) y terc-butil éster del ácido (2-amino-4-cloro-5-dimetilamino-fenil)-carbámico (Ejemplo J2) (1,57 g) en tolueno (16 mL) se calentó a 100 °C durante 5 h. El solvente se evaporó al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt (1:20) como eluyente. Una solución del material purificado (2,4 g) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/TFA (1:1, 30 mL) se agitó a 20 °C durante 15 min y entonces se evaporó. El aceite residual se disolvió en AcOEt y la solución se lavó con HCl 1N y con salmuera, se secó y se evaporó. El residuo se cristalizó a partir de AcOEt/Et<sub>2</sub>O para proporcionar 4-(3-bromoacetil-fenil)-8-cloro-7-dimetilamino-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona en forma de sólido de color marrón claro.

b) 8-Cloro-7-dimetilamino-4-[3-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

25 Una mezcla de 4-(3-bromoacetil-fenil)-8-cloro-7-dimetilamino-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (0,22 g) y 2-(terc-butilcarbonil-oxi)tioacetamida (0,11 g) en EtOH (3 mL) se calentó a 80 °C durante 0,5 h. La solución

se diluyó con AcOEt, se lavó con una solución sat. de  $\text{NaHCO}_3$  y con salmuera, se secó y se evaporó. El residuo se agitó en una mezcla de MeOH (8 mL) y 1,5N KOH (8 mL) a 20 °C durante 20 min. Se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  (30 mL) y el producto precipitado se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título (0,9 g) en forma de polvo amarillo.

MS (ISP) 427,3  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ ; pf 176-178 °C.

#### Ejemplo 194

4-[3-(2-Amino-tiazol-4-il)-fenil]-8-cloro-7-dimetilamino-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

Una mezcla de 4-(3-bromoacetil-fenil)-8-cloro-7-dimetilamino-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (0,73 g) (Ejemplo 193a) y tiourea (0,13 g) en THF (10 mL) se calentó a 60 °C durante 15 min. La mezcla se diluyó con AcOEt y se lavó con una solución sat. de  $\text{NaHCO}_3$  y con salmuera. La fase orgánica se secó y se evaporó y el residuo se agitó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para proporcionar el compuesto del título (0,14 g) en forma de sólido amarillo.

MS (ISN) 410,2  $[(\text{M}-\text{H})^-]$ ; pf 247-248 °C.

#### Ejemplo 195

8-Cloro-7-dimetilamino-4-[3-(2-etilamino-tiazol-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

Una mezcla de 4-(3-bromoacetil-fenil)-8-cloro-7-dimetilamino-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (130 mg) (Ejemplo 193a) y N-etil-tiourea (31 mg) en THF (3mL) se calentó a 60 °C durante 15 min. La mezcla se diluyó con AcOEt y se lavó con una solución sat. de  $\text{NaHCO}_3$  y con salmuera. La fase orgánica se secó y se evaporó y el residuo

-265-

se purificó por cromatografía en gel de sílice usando AcOEt/hexano (1:1) como eluyente. El producto purificado se trituró con Et<sub>2</sub>O para proporcionar el compuesto del título (24 mg) en forma de sólido amarillo.

5 MS (ISP) 440,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 122-123 °C.

#### Ejemplo 196

N-{4-[3-(7-Cloro-8-dimetilamino-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-fenil]-tiazol-2-il}-guanidina

Una mezcla de 4-(3-bromoacetil-fenil)-8-cloro-7-dimetilamino-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (130 mg) (Ejemplo 193a) y N-amidino-tiourea (35 mg) en THF (3mL) se calentó a 60 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con AcOEt y se lavó con una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> y con salmuera. La fase orgánica se secó y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando AcOEt/MeOH (20:1) como eluyente. El producto purificado se cristalizó a partir de acetona para proporcionar el compuesto del título (22 mg) en forma de sólido amarillo.

MS (ISP) 454,2 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 221 °C dec.

#### Ejemplo 197

8-Cloro-7-dimetilamino-4-{3-[2-(piridin-4-ilamino)-tiazol-4-il]-fenil}-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

Una mezcla de 4-(3-bromoacetil-fenil)-8-cloro-7-dimetilamino-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (130 mg) (Ejemplo 193a) y 1-(4-piridil)-2-tiourea (46 mg) en THF (3mL) se calentó a 60 °C durante 45 min. La mezcla se diluyó con AcOEt y se lavó con una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> y con salmuera. La fase orgánica se secó y se evaporó y el resi-

-266-

duo se trituro con Et<sub>2</sub>O para proporcionar el compuesto del título (55 mg) en forma de sólido amarillo.

MS (ISP) 489,2 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 231-234 °C.

#### Ejemplo 198

5 8-Cloro-4-[3-(2-metil-oxazol-4-il)-fenil]-7-(metil-propil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2-amino-4-cloro-5-(metil-propil-amino)-fenil]-carbámico (0,16 g) (Ejemplo J8) y terc-butil éster  
10 del ácido 3-oxo-3-[3-(2-metil-oxazol-4-il)-fenil]-propiónico (0,17 g) (Ejemplo K29) de acuerdo con el procedimiento general M. El material obtenido se desprotegió y cicló por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido el producto en forma de  
15 sólido amarillo (0,07 g).

MS (ISP) 423,2 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 163-164 °C.

#### Ejemplo 199

4-[3-(4-Hidroximetil-tiazol-2-il)-fenil]-8-metil-7-(metil-propil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

20 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2-amino-4-metil-5-(metil-propil-amino)-fenil]-carbámico (0,21 g) (Ejemplo J24) y terc-butil éster del ácido 3-oxo-3-[3-[4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-tiazol-2-il]-fenil]-propiónico (Ejemplo K27) (0,31 g) de  
25 acuerdo con el procedimiento general M. El material obtenido se desprotegió y cicló por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo (0,09 g).

-267-

MS (ISP) 435,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 222-224 °C.

**Ejemplo 200**

4-[3-(4-Hidroximetil-oxazol-2-il)-fenil]-8-metil-7-(metil-propil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

5 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2-amino-4-metil-5-(metil-propil-amino)-fenil]-carbámico (0,21 g) (Ejemplo J24) y terc-butil éster del ácido 3-oxo-3-[3-[4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-oxazol-2-il]-fenil]-propiónico (Ejemplo K11) (0,31 g) de  
10 acuerdo con el procedimiento general M. El material obtenido se desprotegió y cicló por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo (0,16 g).

MS (ISP) 419,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 200-202 °C.

15

**Ejemplo 201**

7-Dimetilamino-4-[3-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluoro-metil-fenil)-carbámico (0,16 g) (Ejemplo J6) y terc-butil éster  
20 del ácido 3-oxo-3-[3-[4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-tiazol-2-il]-fenil]-propiónico (Ejemplo K27) (0,23 g) de acuerdo con el procedimiento general M. El material obtenido se desprotegió y cicló por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
25 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo (0,12 g).

MS (ISP) 461,2 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 198-199 °C.

**Ejemplo 202**

7-Dimetilamino-4-[3-(4-hidroximetil-oxazol-2-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluoro-metil-fenil)-carbámico (0,16 g) (Ejemplo J6) y terc-butil éster del ácido 3-oxo-3-[3-[4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-oxazol-2-il]-fenil]-propiónico (0,22 g) (Ejemplo K11) de acuerdo con el procedimiento general M. El material obtenido se desprotegió y cicló por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo (0,11 g).

MS (ISP) 445,0 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 197-198 °C.

Ejemplo 203

4-[3-(4-Hidroximetil-tiazol-2-il)-fenil]-7-(metil-propil-amino)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2-amino-5-(metil-propil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico (0,17 g) (Ejemplo J35) y terc-butil éster del ácido 3-oxo-3-[3-[4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-tiazol-2-il]-fenil]-propiónico (Ejemplo K27) (0,23 g) de acuerdo con el procedimiento general M. El material obtenido se desprotegió y cicló por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido amarillo (0,06 g).

MS (ISP) 489,2 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 177-180 °C.

Ejemplo 204

7-Dimetilamino-4-[3-(5-hidroximetil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluoro-metil-fenil)-carbámico (0,16 g) (Ejemplo J6) y terc-butil éster del ácido 3-oxo-3-[3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-fenil]-propiónico (0,23 g) (Ejemplo K30) de acuerdo con el procedimiento general M. El material  
 5  
 10 obtenido se desprotegió y cicló por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido de color blanco apagado (0,06 g).

MS (ISP) 462,1 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 242-246 °C.

Ejemplo 205

15 7-Dimetilamino-4-[3-[5-(2-hidroxi-etil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluoro-metil-fenil)-carbámico (0,16 g) (Ejemplo J6) y terc-butil éster del ácido 3-oxo-3-[3-[5-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-fenil]-propiónico (0,24 g)  
 20 (Ejemplo K31) de acuerdo con el procedimiento general M. El material obtenido se desprotegió y cicló por tratamiento  
 25 con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como un sólido de color blanco apagado (0,06 g).

MS (ISN) 474,2 [(M-H)<sup>-</sup>]; pf 234-237 °C.

Ejemplo 206

7-Dimetilamino-4-[3-(5-hidroximetil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-  
fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-  
2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
5 éster del ácido (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluorometil-  
fenil)-carbámico (1,44 g) (Ejemplo J6) y terc-butil éster  
del ácido 3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-  
[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-propiónico (2,17 g) (Ejemplo  
K32) de acuerdo con el procedimiento general M. El material  
10 obtenido se desprotegió y se cicló por tratamiento con TFA  
en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obteni-  
do como sólido de color blanco apagado (0,88 g).  
MS (ISP) 463,2 [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>].

Ejemplo 207

15 7-Dimetilamino-4-[3-[5-(2-hidrox-etil)-[1,3,4]oxadiazol-2-  
il]-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-  
benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
éster del ácido (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluoro-metil-  
20 fenil)-carbámico (0,16 g) (Ejemplo J6) y terc-butil éster  
del ácido 3-oxo-3-{3-[5-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-  
etil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-propiónico (0,23 g)  
(Ejemplo K33) de acuerdo con el procedimiento general M. El  
material obtenido se desprotegió y se cicló por tratamiento  
25 con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N.  
Obtenido como sólido de color blanco apagado (0,88 g).  
MS (ISP) 460,2 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 237 °C dec.

Ejemplo 208



7-Dimetilamino-4-(3-oxazol-4-il-fenil)-8-trifluorometil-  
1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluoro-metil-fenil)-carbámico (96 mg) (Ejemplo J6) y terc-butil éster del ácido 3-(3-oxazol-4-il-fenil)-3-oxo-propiónico (103 mg) (Ejemplo K34) de acuerdo con el procedimiento general M. El material obtenido se desprotegió y se cicló por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como sólido amarillo (50 mg). MS (ISP) 415,2 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 218-219 °C.

Ejemplo 209

7-Dimetilamino-4-(3-tiazol-4-il-fenil)-8-trifluorometil-  
1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluoro-metil-fenil)-carbámico (96 mg) (Ejemplo J6) y terc-butil éster del ácido 3-oxo-3-(3-tiazol-4-il-fenil)-propiónico (109 mg) (Ejemplo K35) de acuerdo con el procedimiento general M. El material obtenido se desprotegió y se cicló por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como sólido de color blanco apagado (61 mg). MS (ISP) 431,2 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 200 °C dec.

Ejemplo 210

7-Dimetilamino-4-[3-(2-metil-oxazol-4-il)-fenil]-8-  
trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluoro-metil-

fenil)-carbámico (0,16 g) (Ejemplo J6) y terc-butil éster del ácido 3-[3-(2-metil-oxazol-4-il)-fenil]-3-oxo-propiónico (0,18 g) (Ejemplo K29) de acuerdo con el procedimiento general M. El material obtenido se desprotegió y se cicló por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como sólido amarillo (0,04 g).

MS (ISP) 429,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 192-193 °C.

#### Ejemplo 211

10 7-Dimetilamino-4-[3-(5-metil-oxazol-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluoro-metil-fenil)-carbámico (0,16 g) (Ejemplo J6) y terc-butil éster del ácido 3-[3-(5-metil-oxazol-4-il)-fenil]-3-oxo-propiónico (0,18 g) (Ejemplo K36) de acuerdo con el procedimiento general M. El material obtenido se desprotegió y se cicló por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como sólido amarillo (0,13 g).

MS (ISP) 429,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 238-239 °C.

#### Ejemplo 212

7-Dimetilamino-4-[3-(2-metil-5-propil-oxazol-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

25 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluoro-metil-fenil)-carbámico (80 mg) (Ejemplo J6) y terc-butil éster del ácido 3-[3-(2-metil-5-propil-oxazol-4-il)-fenil]-3-oxo-

propiónico (103 mg) (Ejemplo K37) de acuerdo con el procedimiento general M. El material obtenido se desprotegió y se cicló por tratamiento con TFA en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como sólido amarillo pálido (20 mg).

MS (ISP) 471,2 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 211-212 °C.

#### Ejemplo 213

7-Dimetilamino-4-[3-(5-metil-tiazol-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

10 El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluoro-metil-fenil)-carbámico (0,16 g) (Ejemplo J6) y terc-butil éster del ácido 3-[3-(5-metil-tiazol-4-il)-fenil]-3-oxo-propiónico (0,19 g) (Ejemplo K38) de acuerdo con el procedimiento general M. El material obtenido se desprotegió y se cicló por tratamiento con TFA en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como sólido amarillo (0,06 g).

MS (ISP) 445,2 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 214-215 °C.

20

#### Ejemplo 214

7-Dimetilamino-4-[3-(2,5-dimetil-tiazol-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluoro-metil-fenil)-carbámico (48 mg) (Ejemplo J6) y terc-butil éster del ácido 3-[3-(2,5-metil-tiazol-4-il)-fenil]-3-oxo-propiónico (50 mg) (Ejemplo K39) de acuerdo con el procedimiento general M. El material obtenido se desprotegió y se

-274-

cicló por tratamiento con TFA en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como sólido amarillo (38 mg).

MS (ISP) 459,2 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 208-209 °C.

5

### Ejemplo 215

7-Dimetilamino-4-[3-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

a) 4-(3-Bromoacetil-fenil)-7-dimetilamino-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

- 10 Una solución de terc-butil éster del ácido (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluorometil-fenil)-carbámico (Ejemplo J6) (0,32 g) y terc-butil éster del ácido 3-oxo-3-[3-(2-bromo-1,1-dimetoxi-etil)-fenil]-propiónico (0,43 g) (Ejemplo K28) en tolueno (3 mL) se calentó a 100 °C durante 2 h. El sol-
- 15 vente se evaporó al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando AcOEt /Hexano (1:3) como eluyente. Una solución del material purificado (0,57 g) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /TFA (1:1, 7 mL) se agitó a 20 °C durante 15 min y entonces se evaporó. El aceite residual se disol-
- 20 vió en AcOEt y la solución se lavó con HCl 1N y con salmuera, se secó y se evaporó para proporcionar en bruto 4-(3-bromoacetil-fenil)-7-dimetilamino-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (0,22 g) en forma de sólido de color marrón claro.

- 25 b) 7-Dimetilamino-4-[3-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-fenil]-8-trifluoro-metil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

Una mezcla de 4-(3-bromoacetil-fenil)-7-dimetilamino-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

-275-

(0,40 g) y 2-(terc-butilcarboniloxi)tio-acetamida (0,21 g) en EtOH (5 mL) se calentó a 80 °C durante 0,5 h. La solución se diluyó con AcOEt, se lavó con una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> y con salmuera, se secó y se evaporó. El residuo se agitó en una mezcla de MeOH (5 mL) y 1,5N KOH (5 mL) a 20 °C durante 20 min. Se añadió H<sub>2</sub>O el producto precipitado se recogió por filtración y se purificó por cromatografía en gel de sílice usando AcOEt como eluyente para proporcionar el compuesto del título (0,01 g) en forma de sólido amarillo.

MS (ISP) 461,1 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 216

7-Dimetilamino-4-[3-(2-hidroximetil-5-metil-tiazol-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluoro-metil-fenil)-carbámico (0,16 g) (Ejemplo J6) y terc-butil éster del ácido 3-oxo-3-{3-[5-metil-2-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-tiazol-4-il]-fenil}-propiónico (0,26 g) (Ejemplo K40) de acuerdo con el procedimiento general M. El material obtenido se desprotegió y se cicló por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como sólido amarillo claro(0,11 g).

MS (ISP) 475,2 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 190-193 °C.

#### Ejemplo 217

7-Dimetilamino-4-[3-(2-hidroximetil-5-propil-tiazol-4-il)-  
fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-  
2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
éster del ácido (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluorometil-  
fenil)-carbámico (79 mg) (Ejemplo J6) y terc-butil éster  
del ácido 3-oxo-3-{3-[5-propil-2-(tetrahydro-piran-2-  
iloximetil)-tiazol-4-il]-fenil}-propiónico (138 mg) (Ejem-  
plo K41) de acuerdo con el procedimiento general M. El ma-  
terial obtenido se desprotegió y se cicló por tratamiento  
con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N.  
Obtenido como sólido amarillo (45 mg).  
MS (ISP) 503,2 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 112-114 °C.

Ejemplo 218

7-Dimetilamino-4-[3-(5-hidroximetil-2-metil-tiazol-4-il)-  
fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-  
2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil  
éster del ácido (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluoro-metil-  
fenil)-carbámico (0,16 g) (Ejemplo J6) y terc-butil éster  
del ácido 3-oxo-3-{3-[2-metil-5-(tetrahydro-piran-2-  
iloximetil)-tiazol-4-il]-fenil}-propiónico (0,26 g) (Ejem-  
plo K42) de acuerdo con el procedimiento general M. El ma-  
terial obtenido se desprotegió y se cicló por tratamiento  
con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N.  
Obtenido como sólido amarillo (0,11 g).  
MS (ISN) 473,0 [(M-H)<sup>-</sup>]; pf 226-227 °C.

Ejemplo 219

7-Dimetilamino-4-[3-(5-hidroximetil-tiazol-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluoro-metil-fenil)-carbámico (0,16 g) (Ejemplo J6) y terc-butil éster del ácido 3-oxo-3-[[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-tiazol-4-il]-fenil]-propiónico (0,25 g) (Ejemplo K43) de acuerdo con el procedimiento general M. El material obtenido se desprotegió y se cicló por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como sólido blanco apagado (0,08 g).

MS (ISN) 459,3 [(M-H)<sup>+</sup>].

Ejemplo 220

4-(3-{5-[(Ciclopropilmetil-amino)-metil]-tiazol-4-il}-fenil)-7-dimetilamino-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

Una mezcla de 7-dimetilamino-4-[3-(5-hidroximetil-tiazol-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4] diazepin-2-ona (Ejemplo 219) (65 mg) y cloruro de tionilo (0,015 mL) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,3 mL) se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla heterogénea se evaporó al vacío y el residuo se suspendió en EtOH (0,5 mL). Se añadió aminometil-ciclopropano (0,12 mL) y KI (3 mg) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 5 h. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando AcOEt/MeOH (50:1) como eluyente. El producto resultante se agitó con MeOH acuoso al 20% (10 mL), el pH de la mezcla se ajustó a 11 por la adición de NaOH 1N, y el sólido se aisló

-278-

por filtración para proporcionar el compuesto del título (44 mg) como un sólido blanco apagado.

MS (ISP) 514,3 [(M+H)<sup>+</sup>]; 157-158° C.

#### Ejemplo 221

5 7-Dimetilamino-4-[3-(2-isopropil-1H-imidazol-4-il)-fenil]-  
8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluoro-metil-fenil)-carbámico (0,13 g) (Ejemplo J6) y terc-butil éster  
 10 del ácido 3-[3-(2-isopropil-3H-imidazol-4-il)-fenil]-3-oxo-propiónico (0,20 g) (Ejemplo K44) de acuerdo con el procedimiento general M. El material obtenido se desprotegió y se cicló por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido como sólido blanco apaga-  
 15 do (0,10 g).

MS (ISP) 456,4 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 150 °C dec.

#### Ejemplo 222

4-[3-(5-Hidroximetil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-7-  
(metil-propil-amino)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-  
 20 benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido [2-amino-5-(metil-propil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico (0,17 g) (Ejemplo J35) y  
 25 terc-butil éster del ácido 3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-fenil}-propiónico (0,23 g) (Ejemplo K30) de acuerdo con el procedimiento general M. El material obtenido se desprotegió y se cicló por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimien-



-279-

to general N. Obtenido como un sólido amarillo (0,02 g).

MS (ISP) 490,2 [(M+H)<sup>+</sup>]; pf 193-194 °C.

### Ejemplo 223

8-Cloro-7-dimetilamino-4-{3-[5-(2-hidroxi-etil)-[1,3,4]

5 tiadiazol-2-il]-fenil}-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-  
ona

El compuesto del título se preparó a partir de terc-butil éster del ácido (2-amino-4-cloro-5-dimetilamino-fenil)-carbámico (Ejemplo J1) (0,15) y terc-butil éster del ácido

10 3-oxo-3-(3-{5-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-[1,3,4] tiadiazol-2-il)-fenil)-propiónico en bruto (0,24 g) (Ejemplo K30) de acuerdo con el procedimiento general M. El material obtenido se desprotegió y se cicló por tratamiento con TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de acuerdo con el procedimiento general N.

15 Obtenido como un sólido amarillo (0,10 g).

MS (ISN) 440,2 [(M-H)<sup>-</sup>]; pf 198-200 °C.

### Ejemplo I

Los comprimidos de la siguiente composición están producidos de una manera convencional:

|    |                        | <u>mg/comprimido</u> |
|----|------------------------|----------------------|
| 20 | Ingrediente activo     | 100                  |
|    | Lactosa en polvo       | 95                   |
|    | Almidón de maíz blanco | 35                   |
|    | Polivinilpirrolidona   | 8                    |
| 25 | Carboximetilalmidón Na | 10                   |
|    | Estearato magnésico    | <u>2</u>             |

Peso del comprimido 250

### EJEMPLO II

-280-

Los comprimidos de la siguiente composición están producidos de una manera convencional:

|                        | <u>mg/comprimido</u>    |
|------------------------|-------------------------|
| Ingrediente activo     | 200                     |
| 5 Lactosa en polvo     | 100                     |
| Almidón de maíz blanco | 64                      |
| Polivinilpirrolidona   | 12                      |
| Carboximetilalmidón Na | 20                      |
| Estearato magnésico    | <u>4</u>                |
| 10                     | Peso del comprimido 400 |

### Ejemplo III

Las cápsulas de la siguiente composición están producidas:

|                          | <u>mg/Cápsula</u> |
|--------------------------|-------------------|
| Ingrediente activo       | 50                |
| 15 Lactosa Cristalina    | 60                |
| Celulosa Microcristalina | 34                |
| Talco                    | 5                 |
| Estearato magnésico      | <u>1</u>          |

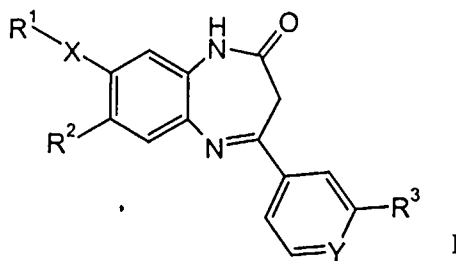
Peso de la cápsula rellena 150

- 20 El ingrediente activo con un tamaño de partícula adecuado, la lactosa cristalina y la celulosa microcristalina se mezclan homogéneamente una con otra, se filtra y después se mezclan el talco y el estearato magnésico. La mezcla final se rellena en cápsulas de gelatina dura de tamaño adecuado.

Reivindicaciones

## 1. Compuestos de fórmula general

5



en donde

X es un enlace simple o un grupo etinediilo; en donde  
 en el caso X es un enlace simple,

R<sup>1</sup> es ciano,

halógeno,

alquilo inferior,

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquilo,

alcoxilo inferior,

fluoro-alcoxilo inferior,

fluoro-alquilo inferior,

o es pirrol-1-ilo, que no está sustituido o está sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo consistente en

fluoro, cloro, ciano, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-hidroxilo, fluoro-alquilo inferior, alquilo inferior, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-alcoxilo inferior, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)O-R'', -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-NR'R'', hidroxialcoxilo inferior, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CONR'R'',

o es fenilo, que está no está sustituido o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, alquilo inferior, fluoro-alquilo inferior, alcoxilo inferior, fluoro-alcoxilo

inferior y ciano;

en el caso X es un grupo etinediilo,

R<sup>1</sup> es fenilo, que no está sustituido o está sustituido  
por uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo  
5 consistente en halógeno, alquilo inferior, fluoro-  
alquilo inferior, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquilo, alcoxilo inferior  
y fluoro-alcoxilo inferior;

R<sup>2</sup> es -NR'R'', fluoro-alcoxilo inferior o 3-oxo-  
piperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o piperidin-1-ilo,

10 cuyos anillos están opcionalmente sustituidos por R'';

R' es hidrógeno,  
alquilo inferior,  
C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquilo,  
fluoro-alquilo inferior o

15 2-alcoxilo inferior alquilo inferior;

R'' es hidrógeno,  
alquilo inferior,  
C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cicloalquilo,  
fluoro-alquilo inferior,  
20 2-alcoxilo inferior alquilo inferior,  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-di-alquilamino inferior,  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-morfolinilo,  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-pirrolidinilo,  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-piperidinilo o

25 3-hidroxi-alquilo inferior;

Y es -CH= o =N-;

R<sup>3</sup> es halógeno,  
alquilo inferior,

-283-

fluoro-alquilo inferior,

alcoxilo inferior,

ciano,

$-(CH_2)_n-C(O)-OR''$ ,

5  $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$ ,

o es un heterociclo aromático de cinco miembros opcionalmente sustituido, que puede

estar sustituido por halógeno, fluoro-alquilo inferior, fluoro-alcoxilo inferior, ciano,

10  $-(CH_2)_n-NR'R''$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)-OR''$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$ ,

$-(CH_2)_n-SO_2-NR'R''$ ,  $-(CH_2)_n-C(NH_2)=NR''$ , hidroxilo, alcoxilo inferior,

alquiltio inferior, o por alquilo inferior, que está opcionalmente sustituido por fluoro,

15 hidroxilo, alcoxilo inferior, ciano o carbamoiloxilo;

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

y a sus sales de adición farmacéuticamente aceptables.

2. Compuestos de acuerdo a la reivindicación 1, en donde X es un enlace simple.

20 3. Compuestos de acuerdo a la reivindicación 2, en donde  $R^1$  es trifluorometilo.

4. Compuestos de acuerdo a la reivindicación 3, en donde  $R^3$  es ciano.

5. Compuestos de acuerdo a la reivindicación 4, cuyos  
25 compuestos están seleccionados del grupo consistente en

4-(4-oxo-8-pirrolidin-1-il-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-piridina-2-carbonitrilo,

4-[8-(ciclopropilmetil-metil-amino)-4-oxo-7-trifluorometil-

4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-piridina-2-carbonitrilo,

4-[8-(ciclopropilmetil-amino)-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-piridina-2-

5 carbonitrilo,

4-[4-oxo-8-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-piridina-2-

carbonitrilo, y

4-[8-(isopropil-metil-amino)-4-oxo-7-trifluorometil-4,5-

10 dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-piridina-2-carbonitrilo.

6. Compuestos de acuerdo a la reivindicación 3, en donde  $R^3$  es un heterociclo aromático de cinco miembros opcionalmente sustituido, que puede estar sustituido por halógeno, fluoro-alquilo inferior, fluoro-alcoxilo inferior, ciano, - $(CH_2)_n-NR'R''$ , - $(CH_2)_n-C(O)-OR''$ , - $(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$ , - $(CH_2)_n-SO_2-NR'R''$ , - $(CH_2)_n-C(NH_2)=NR''$ , hidroxilo, alcoxilo inferior, alquiltio inferior, o por alquilo inferior, que está opcionalmente sustituido por fluoro, hidroxilo, alcoxilo inferior, ciano o carbamoiloxilo.

7. Compuestos de acuerdo a la reivindicación 6, cuyos compuestos están seleccionados del grupo consistente en

7-dimetilamino-4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

25 7-dimetilamino-4-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

7-dimetilamino-4-(3-imidazol-1-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

- 4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-7-(metil-propil-amino)-  
8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,  
7-(isobutil-metil-amino)-4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-  
fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-  
5 2-ona,  
7-(isopropil-metil-amino)-4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-  
fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-  
2-ona,  
7-(isobutil-metil-amino)-4-(3-{5-[(isopropil-metil-amino)-  
10 metil]-[1,2,3]triazol-1-il}-fenil)-8-trifluorometil-1,3-  
dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,  
7-(isopropil-metil-amino)-4-[3-(5-pirrolidin-1-ilmetil-  
[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-  
benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,  
15 7-(metil-propil-amino)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-8-  
trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,  
7-(isobutil-metil-amino)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-8-  
trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,  
4-(3-imidazol-1-il-fenil)-7-isobutilamino-8-trifluorometil-  
20 1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,  
7-dimetilamino-4-[3-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-fenil]-8-  
trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,  
7-dimetilamino-4-[3-(4-hidroximetil-oxazol-2-il)-fenil]-8-  
trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,  
25 4-[3-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-fenil]-7-(metil-propil-  
amino)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-  
2-ona, y  
4-[3-(5-hidroximetil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-fenil]-7-

(metil-propil-amino)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona.

8. Compuestos de acuerdo a la reivindicación 2, en donde R<sup>1</sup> es cloro.

- 5 9. Compuestos de acuerdo a la reivindicación 8, cuyos compuestos están seleccionados del grupo consistente en
- 8-cloro-7-isobutilamino-4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
- 8-cloro-7-(metil-propil-amino)-4-[3-(5-pirrolidin-1-ilmetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
- 10 8-cloro-7-(isopropil-metil-amino)-4-[3-(5-pirrolidin-1-ilmetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
- 15 8-cloro-7-(isobutil-metil-amino)-4-[3-(5-pirrolidin-1-ilmetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
- 8-cloro-4-[3-(5-dimetilaminometil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-7-(isobutil-metil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
- 20 4-[3-(5-azetidin-1-ilmetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-8-cloro-7-(isopropil-metil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
- 4-[3-(5-azetidin-1-ilmetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-8-cloro-7-(isobutil-metil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
- 25 8-cloro-7-(isobutil-metil-amino)-4-[3-(5-piperidin-1-ilmetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-1,3-dihidro-



-287-

benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

8-cloro-7-(isopropil-metil-amino)-4-(3-{5-[(isopropil-metil-amino)-metil]-[1,2,3]triazol-1-il}-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

5 8-cloro-4-(3-{5-[(isobutil-metil-amino)-metil]-[1,2,3]triazol-1-il}-fenil)-7-(isopropil-metil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

8-cloro-7-isopropilamino-4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

10 8-cloro-7-(isobutil-metil-amino)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

8-cloro-4-(3-imidazol-1-il-fenil)-7-isobutilamino-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

15 8-cloro-7-(etil-metil-amino)-4-[3-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

8-cloro-4-[3-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-fenil]-7-(metil-propil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

8-cloro-4-[3-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-fenil]-7-

20 (isopropil-metil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

8-cloro-4-[3-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-fenil]-7-

(isobutil-metil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

25 8-cloro-7-(etil-metil-amino)-4-[3-(4-hidroximetil-oxazol-2-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

8-cloro-4-[3-(4-hidroximetil-oxazol-2-il)-fenil]-7-(metil-propil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

8-cloro-4-[3-(4-hidroximetil-oxazol-2-il)-fenil]-7-

(isopropil-metil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona, y

8-cloro-4-[3-(4-hidroximetil-oxazol-2-il)-fenil]-7-

(isobutil-metil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-

5 ona.

10. Compuestos de acuerdo a la reivindicación 2, en donde R<sup>1</sup> es ciano.

11. Compuestos de acuerdo a la reivindicación 10, cuyos compuestos están seleccionados del grupo consistente en

10 8-dietilamino-2-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepina-7-carbonitrilo, y 2-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-4-oxo-8-piperidin-1-il-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepina-7-carbonitrilo.

12. Compuestos de acuerdo a la reivindicación 1, en  
15 donde R<sup>3</sup> es un heterociclo aromático de cinco miembros opcionalmente sustituido, que puede estar sustituido por halógeno, fluoro-alquilo inferior, fluoro-alcoxilo inferior, ciano,  $-(CH_2)_n-NR'R''$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)-OR''$ ,  $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$ ,  $-(CH_2)_n-SO_2-NR'R''$ ,  $-(CH_2)_n-C(NH_2)=NR''$ , hidroxilo,  
20 alcoxilo inferior, alquiltio inferior, o por alquilo inferior, que está opcionalmente sustituido por fluoro, hidroxilo, alcoxilo inferior, ciano o carbamoiloxilo.

13. Compuestos de acuerdo a la reivindicación 12, en donde R<sup>3</sup> es un heterociclo aromático de cinco miembros op-  
25 cionalmente sustituido seleccionados del grupo consistente en tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, 2H-pirazolilo, [1,2,3]triazolilo, [1,2,4]triazolilo, [1,3,4]tiadiazolilo y [1,3,4]oxadiazolilo.

14. Compuestos de acuerdo a la reivindicación 13, cuyos compuestos están seleccionados del grupo consistente en
- 7-dimetilamino-8-feniletinil-4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
- 5 8-(2-fluoro-fenil)-4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
- 7-(etil-metil-amino)-8-metil-4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
- 10 7-dimetilamino-8-metil-4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
- 7-(isobutil-metil-amino)-8-metil-4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
- 7-(isobutil-metil-amino)-8-metil-4-[3-(5-pirrolidin-1-ilmetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona, y
- 15 4-(3-{5-[(ciclopropilmetil-amino)-metil]-[1,2,3]triazol-1-il}-fenil)-7-(isobutil-metil-amino)-8-metil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona.

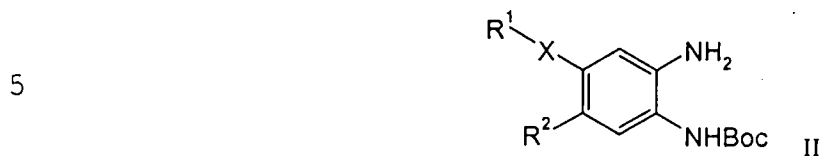
- 20 15. Un medicamento que contiene uno o más compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

16. Un medicamento de acuerdo a la reivindicación 15 para el tratamiento o prevención de trastornos neurológicos
- 25 crónicos y/o agudos incluyendo psicosis, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos y déficits de memoria.

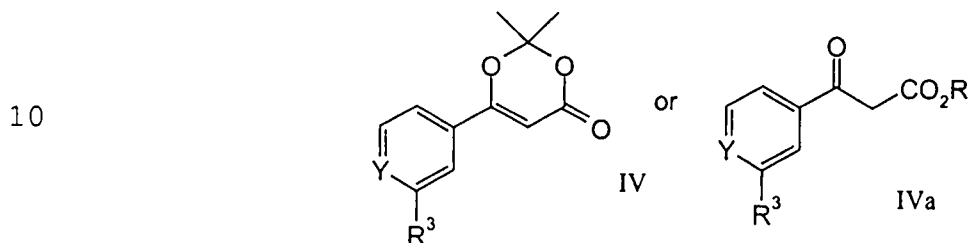
17. Un proceso para la preparación de compuestos de

fórmula I como se define en la reivindicación 1, cuyo proceso comprende

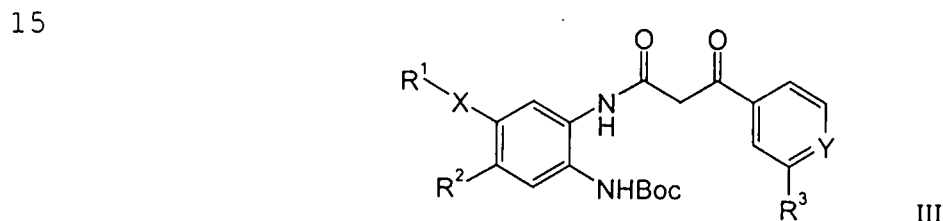
a) la reacción de un compuesto de fórmula II



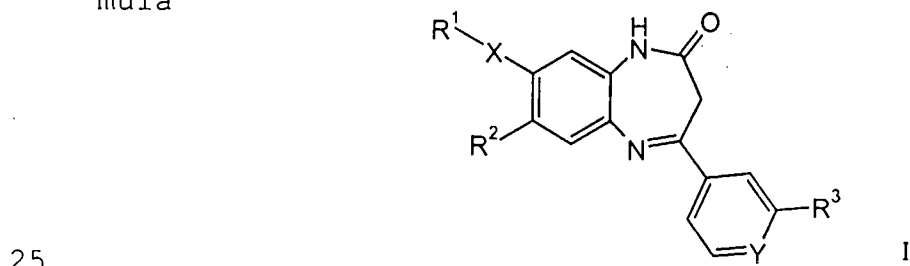
con un compuesto de fórmula IV o IVa



en donde R es alquilo, preferiblemente etilo o butilo, a un compuesto de fórmula III



20 que subsiguientemente experimenta desprotección del grupo amino y ciclación, para obtener un compuesto de fórmula



en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , X e Y son como se ha descrito antes y, si se desea, la conversión de un compuesto obtenido en una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable.

18. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, preparado por cualquier proceso como se reivindica en la reivindicación 17 o por un método equivalente.

5        19. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades.

10        20. Uno o más compuestos de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 14 y/o una o más de sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptable para la elaboración de medicamentos para el uso en el tratamiento o prevención de trastornos neurológicos crónicos y/o agudos incluyendo psicosis, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos y déficits de memoria.

## REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ ①
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ ①
- ♦ Descripción de la invención ☒ ②
- Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ ②

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ♦ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

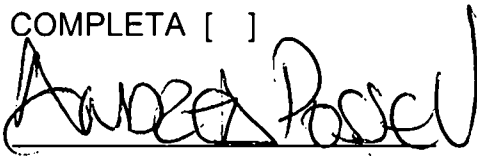
INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ♦ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

  
Firma Responsable

Fecha - 7 OCT 2003

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10  
Conmutador: 3 82 08 40  
Fax: 350 52 20  
E-mail: [info@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co)  
[www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co)  
Bogotá, D.C., Colombia