



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No

03-89469

54 TITULO

"Derivados de Piridina-Benzotriazol[4,5-c]pirazin-2-ona como antagonistas E de mGluR2"

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C01D 403/10, A61K 31/5513

71 SOLICITANTE

F Hoffmann La Roche AG

DOMICILIO

Basel, Suiza

74 APODERADO

Jose Antonio Lloreda

**TP 20784
Co290231**

22 BOGOTA, D C, 7 octubre 2003

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



03 089469 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 03089469 00000000 Folios: 321
Fecha (AMD): 25/03-10-07 16:38:19
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 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 Basel, Suiza

Nacionalidad o Domicilio: Basel, Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllico@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O AP DERADO

Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllico@lloredacamacho.com

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 17.159.681

TP 10.784

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: ADAM, Geo; GOETSCHI, Erwin; MUTEL, Vincent; WICHMANN, Juergen; y WOLTERING, Thomas, Johannes.

Dirección: 8 Untere Stattenstrasse, 79850 Schopfheim; 23 Landhofweg, CH-4153 Reinach; 8 rue des Grands Champs, F-68350 Brunstatt.; 32 Im Wolfleebuehl, 79585 Stetten y 13 Riedlstrasse, 79576 Weil am Rhein.

Nacionalidad o Domicilio: Alemania, Suiza y Francia.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP02/03843

Fecha: 02-04-2002

Publicación Internacional No. WO 02/083865 A1

Fecha: 24-10-2002

⑥

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

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 403/10 ; A61K 31/5513

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

EP

12-04-01

01109126.1

⑨

Comprobante de Pago No. 03 - 70,200

Fecha: Septiembre 25, 2003

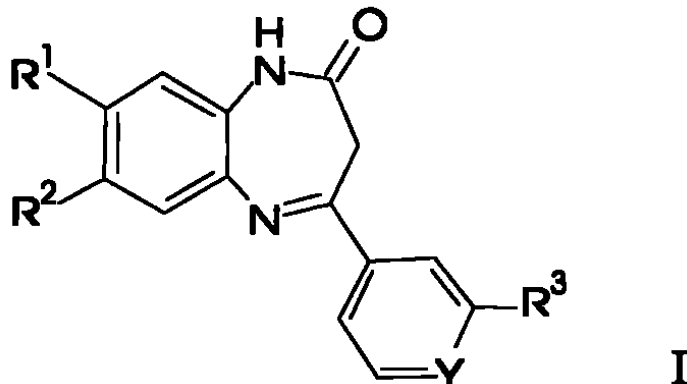
10

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 conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase Internacional con su traducción y Anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO MOREDA

FIRMA:

C.C. 17.159.681 Btá. T.P. 10.784

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicacion : 03089469 00000000 Folios: 221
 Fecha (AMD): 2003-10-07 16:30:19
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 70,200
 FECHA : SEPTIEMBRE 25 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030-00110-6	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

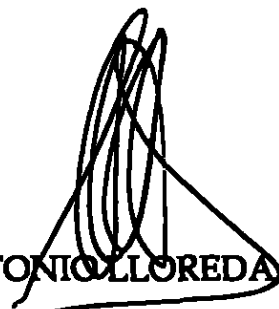
SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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 está 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.

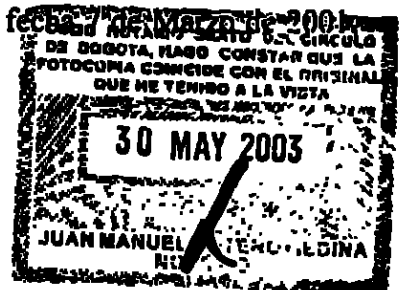
El poder se encuentra firmado por Dr. H. -F. Czekay y Dr. W. Spoden, como Administrador Asistente y Mandatario, respectivamente, de dicha Compañía.

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

BEAT BURGIN * NOTARIUS BASILIENSIS

No. Prot. Not. 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 Marzo 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

=====

Angela A. Pujol
ANGELA A. PUJOL MAYORGA
Traductor e Intérprete Judicial
Resol. No. 0177 del 95 Ministerio de Justicia

TRADUCCION OFICIAL No. 8307

El presente documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo por el 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. Bûrgin, 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. Bûrgin

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

5. en Basel (Basilea)

6. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basilea-Stadt

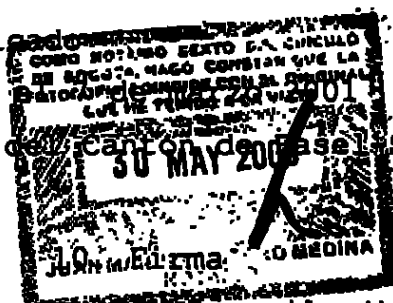
8. bajo el No 2.129/ 3.585

9. Sello

Cancillería de Estado

de la ciudad de Basel (Basilea) Heidi Fischer

Certificado



Ido.: firma ilegible

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

[Handwritten signature]
República No 59 Minjusticia

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

427808
Quirós
COTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2008-26-PP-08
[Signature]
COPIA DE LEGALIZACIONES
DE BOGOTÁ S.C.
30 MAY 2008
JUAN MANUEL DUTERO MEDINA
NOTARIO

Los abajo firmados.

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

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

The undersigned.

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

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 creyeran 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. Czepak
Assistant Manager

Dr. W. Spoden
Holder of
Procuration

Given and signed this



WILL EXECUTE OTHER SIDE

[Handwritten signature]



CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de (ss)
Condado de

A los días del mes de de 20
compareció personalmente ante mí, 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 mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan

Notary Public (Notario Público).

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.

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de (ss)
Condado de

A los días del mes de de 20
compareció personalmente ante
mí, 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 mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan

Notary Public (Notario Público).

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.

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
~~Estados Unidos de América~~
Ciudad de Basilea (ss)
Condado de

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

Maxson, Asistentes de Gerencia
de F.Hoffmann-La
Roche AG la compañía nombrada en
el documento, que antecede, una
debidamente organizada y existente conforme
leyes de Suiza
Basilea, Condado de
Suiza, Estados Unidos de
América y legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha terminado; que el declarante
está autorizado por dicha Compañía para conferir
este poder; que el sello estampado por el al pie de tal
poder, en nombre y en representación de la
expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que
el objeto para el cual se confiere este instrumento
está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Suiza, Ciudad de
Basilea, con 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 los hechos que en ella se expresan.



Not. Pub. Nr. 50/2001

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America Switzerland
State of Basle- (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 they are the
Assistant

Manager and Holder of F.Hoffmann-La
Roche AG, the company named
in the foregoing instrument, a Corporation organized and existing under
the laws of the State of Switzerland, United States
of America, located at the City of Basel, Switzerland.

and legally constituted for a
period of time 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 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: H. C. H. H. H.

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Schweiz (Suisse)

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Lic. in

B. Reig

3. in seiner Eigenschaft als CH. 200

4. sie ist abgedruckt mit dem Siegel des Landes

Genève

Hochzeit:

- 7. März

5. in Basel

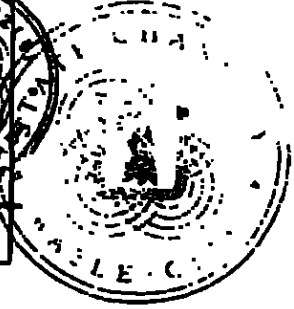
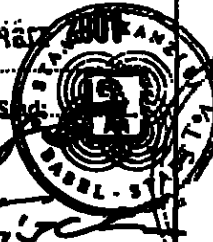
7. durch die Staatsoberkeit des Kantons Basel-Stadt

8. unter Nr. 272513

9. Siegel/Stempel:

10. Unterschrift:

Fischer
Heidi Fischer



**FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS**



**Royal
Technologies S.A.**
Empresas de Tecnología y Servicios

Expediente No		03089464	No de Follo
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: *Act Final*

Folios 8, 9, 10, 11
Extrakt aus
Tagebuch
~~Tagebuch~~ umschreiben
P. 111

12
9

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 02/03643

A. CLASIFICACION DE MATERIA

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

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)

IPC 7 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)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

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 KENNETH (CA); IGT PHARMA INC (CA)) Febrero 15, 2001 (2001-02-15) página 38-49; reivindicación 1	1-25
P, Y	WO 01 29012 A (HOFFMANN LA ROCHE) Abril 26, 2001 (2001-04-26) reivindicación 1	1-25
P, Y	WO 01 29011 A (HOFFMANN LA ROCHE) Abril 26, 2001 (2001-04-26) reivindicación 1	1-25

☐ 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 particular

'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

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

. Agosto 5 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 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Lauro, P

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 02/03643

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 02/03643

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D403/10 A61K31/5513 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 KENNETH (CA); IGT PHARMA INC (CA)) 15 February 2001 (2001-02-15) page 38-49; claim 1	1-25
P,Y	WO 01 29012 A (HOFFMANN LA ROCHE) 26 April 2001 (2001-04-26) claim 1	1-25
P,Y	WO 01 29011 A (HOFFMANN LA ROCHE) 26 April 2001 (2001-04-26) claim 1	1-25



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.

"A" 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. 5016 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 31 661 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lauro, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 02/03643

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0110846	A	15-02-2001	AU 642 700 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 COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

Octubre 24 de 2002 (24.10.2002)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 02/083665 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes²: C07D 403/10.
A61K 31/5513, C07D 401/04, 403/14, 417/10, A61P
25/00

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP02/03643

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

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:

01109126.1 Abril 12 de 2001 (12.04.2001) EP

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

(72) Inventores: ADAM, Geo; 8 Untere Staltenstrasse, 79650
Schopfheim (DE). GOETSCH, 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 Riedlstrasse,
79576 Weil am Rhein (DE).

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

(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, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ,
TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Estados Designados (regionales): Patente ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eursatrica (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).

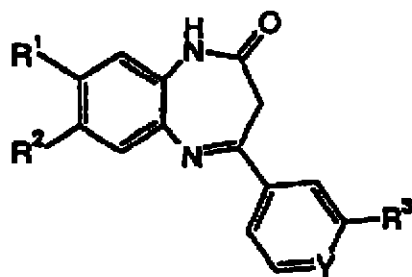
Publicado:

- 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

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a
"Las Notas Gúlas 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 I DE
mGluR2

WO 02/083665 A1



(I)

(57) Resumen: Esta invención se refiere a derivados de la
dihidrobenczo[b][1,4]diazepin-2-ona, de fórmula general
(I) en donde R¹, R², R³ e Y son como se ha definido en la
descripción. La invención se refiere además a los
medicamentos que contienen estos compuestos, a un
procedimiento para su preparación así como también a su
empleo para la preparación de medicamentos para el
tratamiento o prevención de trastornos neurológicos
agudos y/o crónicos.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/083665 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 403/10,
A61K 31/5513, C07D 401/04, 403/14, 417/10, A61P
25/00

(21) International Application Number: PCT/EP02/03643

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 01109126.1 12 April 2001 (12.04.2001) EP

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

(72) Inventors: ADAM, Geo; 8 Untere Stattenstrasse, 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 Riedlstrasse,
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, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA,
ZW.

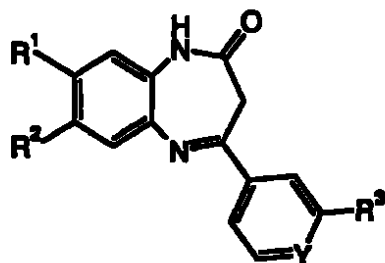
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, 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 "Guidance
Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning
of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/083665 A1

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



(1)

(57) Abstract: This invention is concerned with dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one derivatives of general formula (I) wherein R¹, R², R³ 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.

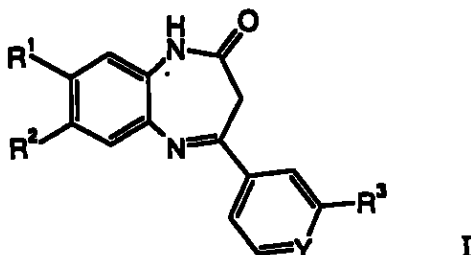
4

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

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general

5



en donde

R¹ es ciano,

- 10 fluor-alquilo inferior,
alcoxilo inferior,
fluor-alcoxilo inferior
o es pirrol-1-ilo, el cual está sin substituir o substituido con uno a tres substituyentes seleccionados del
15 grupo formado por flúor, cloro, ciano, fenilo opcionalmente substituido con halógeno, $-(CH_2)_{1-4}$ -hidroxilo, fluor-alquilo inferior, alquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -alcoxilo inferior, $-(CH_2)_n-C(O)O-R''$, $-(CH_2)_{1-4}-NR'R''$, hidroxi-alcoxilo inferior, y $-(CH_2)_n-CONR'R''$;
- 20 R² es hidrógeno, si R¹ es pirrol-1-ilo opcionalmente substituido, como se ha definido más arriba, o es halógeno,
hidroxilo,
alquilo inferior,
- 25 fluor-alquilo inferior,
alcoxilo inferior,
hidroximetilo,
hidroxietoxilo,

- alcoxilo inferior-(etoxilo)_n (n = 1 a 4),
alcoximetilo inferior,
cianometoxilo,
morfolin-4-ilo,
5 tiomorfolin-4-ilo,
1-oxotiomorfolin-4-ilo,
1,1-dioxotiomorfolin-4-ilo,
4-oxo-piperidin-1-ilo,
4-alcoxi-piperidin-1-ilo,
10 4-hidroxi-piperidin-1-ilo,
4-hidroxi-etoxi-piperidin-1-ilo,
4-alquilo inferior-piperazin-1-ilo,
alcoxicarbonilo,
2-dialquilamino-etilsulfanilo,
15 N,N-bis alquilamino inferior alquilo inferior,
carbamoilmetilo,
alquilsulfonilo,
alcoxicarbonilo inferior-alquilo inferior,
alquilcarboxi-alquilo inferior,
20 carboxi-alquilo inferior,
alcoxicarbonilmetilsulfanilo,
carboximetilsulfanilo,
1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-ilo,
carboxi-alcoxilo inferior,
25 ciano-alquilo inferior,
2,3-dihidroxi-alcoxilo inferior,
carbamoilmetoxilo,
2-oxo-[1,3]-dioxolan-4-il-alcoxilo inferior,

- N-(2-hidroxi-alquilo inferior)-N-alquilamino inferior,
hidroxicarbamoil-alcoxilo inferior,
2,2-dimetil-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5c]-pirrol-5-ilo,
alcoxilo inferior-carbamoilo-alcoxilo inferior,
5 3R-hidroxi-pirrolidin-1-ilo,
3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-ilo,
2-oxo-oxazolidin-3-ilo,
alquilo inferior-carbamoilmetoxi, ó
aminocarbamoil-alcoxilo inferior;
- 10 Y es -CH= ó =N-;
R³ es halógeno,
alquilo inferior,
fluor-alquilo inferior,
alcoxilo inferior,
15 ciano,
-(CH₂)_n-C(O)-OR",
-(CH₂)_n-C(O)-NR'R",
o es un heterociclo aromático de cinco miembros opcio-
nalmente substituido, el cual puede estar substituido
20 con halógeno, fluor-alquilo inferior, fluor-alcoxilo
inferior, ciano, -(CH₂)_n-NR'R", -(CH₂)_n-C(O)-OR",
-(CH₂)_n-C(O)-NR'R", -(CH₂)_n-SO₂-NR'R", -(CH₂)_n-C(NH₂)=NR",
hidroxilo, alcoxilo inferior, alquiltio inferior, o con
alquilo inferior el cual está opcionalmente substituido
25 con fluor, hidroxilo, alcoxilo inferior, ciano o carba-
moiloxilo;
- R' es hidrógeno,
alquilo inferior,

- cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,
fluor-alquilo inferior ó
2-alcoxilo inferior alquilo inferior;
R" es hidrógeno,
5 alquilo inferior,
cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,
fluor-alquilo inferior,
2-alcoxilo inferior alquilo inferior,
-(CH₂)₂₋₄-di-alquilamino inferior,
10 -(CH₂)₂₋₄-morfolinilo,
-(CH₂)₂₋₄-pirrolidinilo,
-(CH₂)₂₋₄-piperidinilo, ó
3-hidroxi-alquilo inferior;
n es 0, 1, 2, 3 ó 4;
15 y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables.
2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1,
en donde R¹ es trifluorometilo.
3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 2,
en donde R² es morfolino.
20 4. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 2
y 3, en donde los compuestos se seleccionan del grupo for-
mado por:
4-(8-morfolin-4-il-4-oxo-7-trifluormetil-4,5-dihidro-
3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-piridin-2-carbonitrilo,
25 4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-7-morfolin-4-il-
8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
4-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-7-morfolin-4-il-
8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

⋮
⋮
⋮
⋮
⋮

23
20

4-[3-(3-hidroximetil-isoxazol-5-il)-fenil]-7-morfo-
lin-4-il-8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona, y

4-[3-(5-hidroximetil-isoxazol-3-il)-fenil]-7-morfo-
5 lin-4-il-8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona.

5. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R^2 es tiomorfolino.

6. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 2 y
10 5, en donde los compuestos se seleccionan del grupo formado por:

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

15 4-(4-oxo-8-tiomorfolin-4-il-7-trifluormetil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-piridin-2-carbonitrilo.

7. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R^2 es alcóxido inferior.

8. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 2
20 y 7, en donde los compuestos se seleccionan del grupo formado por:

7-metoxi-4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-8-trifluormetil-1,3-dihidrobenczo[b][1,4]diazepin-2-ona,

7-metoxi-4-[3-(5-pirrolidin-1-ilmetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
25

4-(8-etoxi-4-oxo-7-trifluormetil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-piridin-2-carbonitrilo,

4-[3-(5-ciclopropilaminometil-[1,2,3]triazol-1-il)-

fenil]-7-etoxi-8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]
diazepin-2-ona,

7-etoxi-4-(3-(5-[(2,2,2-trifluor-etilamino)-metil]-
[1,2,3]triazol-1-il)-fenil)-8-trifluormetil-1,3-dihidro-
5 benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

7-etoxi-4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-8-trifluor-
metil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona, y

7-metoxi-4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-8-trifluor-
metil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona.

10 9. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 2,
en donde R² es alquilo inferior o halógeno.

10. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 2
y 9, en donde los compuestos se seleccionan del grupo for-
mado por:

15 4-(8-metil-4-oxo-7-trifluormetil-4,5-dihidro-3H-ben-
zo[b][1,4]diazepin-2-il)-piridin-2-carbonitrilo,

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

7-cloro-4-[3-(5-ciclopropilaminometil-[1,2,3]triazol-
20 1-il)-fenil]-8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]di-
azepin-2-ona,

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

25 7-metil-4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-8-tri-
fluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

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

25
22

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

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

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

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

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

4-[3-(2-hidroximetil-5-metil-tiazol-4-il)-fenil]-7-
metil-8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-
ona, y

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

11. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1,
en donde R¹ es pirrol-1-ilo sin substituir.

12. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 11,
en donde R² es hidrógeno, halógeno, alcoxi-etoxilo infe-
20 rior o alcoxilo inferior.

13. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones
11 y 12, en donde los compuestos se seleccionan del grupo
formado por:

25 4-(3-yodo-fenil)-8-pirrol-1-il-1,3-dihidro-benzo[b]
[1,4]diazepin-2-ona,

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

4-[3-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-fenil]-8-pirrol-1-

il-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

8-pirrol-1-il-4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

4-(3-oxazol-2-il-fenil)-8-pirrol-1-il-1,3-dihidro-
5 benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

Ester etílico del ácido 5-[3-(4-oxo-7-pirrol-1-il-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-fenil]-oxazol-4-carboxílico,

4-[3-(4-hidroximetil-oxazol-2-il)-fenil]-8-pirrol-1-il-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona, y

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

14. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ es pirrol-1-ilo substituido.

15. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 14, en donde R² es hidrógeno o alcoxilo inferior.

16. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 14 y 15, en donde los compuestos se seleccionan del grupo formado por:

4-(2-cloro-fenil)-1-[2-(3-ciano-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-7-il]-1H-pirrol-3-carbonitrilo,

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

3-[7-(2-terc-butil-pirrol-1-il)-8-metoxi-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-benzonitrilo.

17. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ es ciano.

18. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^2 es morfolino o tiomorfolino.

19. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^3 es ciano o un heterociclo aromático de cinco miembros opcionalmente substituido.

20. Un medicamento que contiene uno o más compuestos de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, y excipientes farmacéuticamente aceptables.

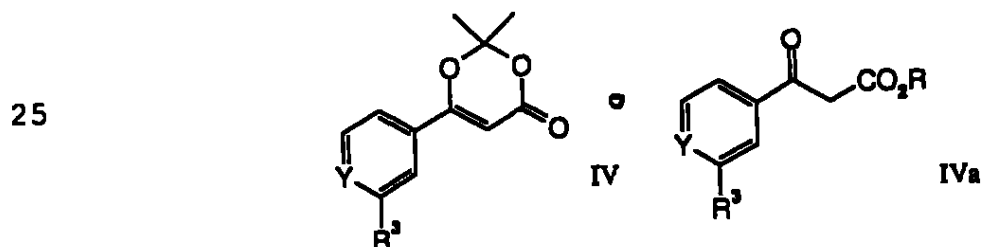
21. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 20, para el tratamiento o prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, incluyendo la psicosis, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos y déficits de memoria.

22. Un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I como se han definido en la reivindicación 1, el cual procedimiento comprende:

a) reacción de un compuesto de fórmula II



con un compuesto de fórmula IV ó IVa

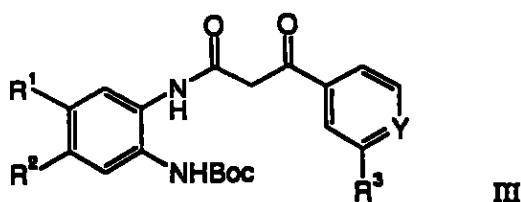


en donde R es alquilo inferior, de preferencia etilo

28
25

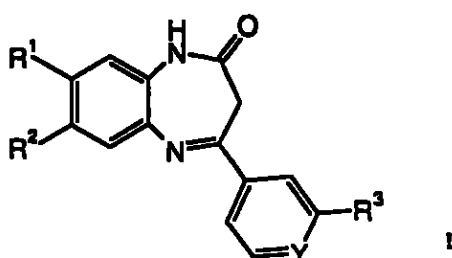
o terc-butilo, para dar un compuesto de fórmula III

5



el cual a continuación se somete a una desprotección del grupo amino y una ciclación, para obtener un compuesto de fórmula I

10

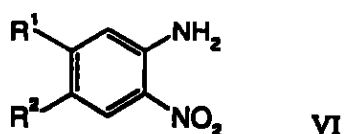


en donde R¹, R², R³ e Y son como se ha descrito más arriba, ó

15

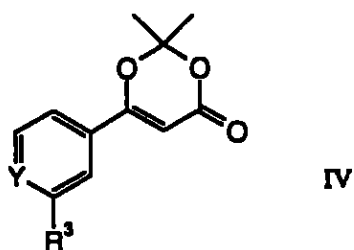
b) reacción de un compuesto de fórmula VI:

20



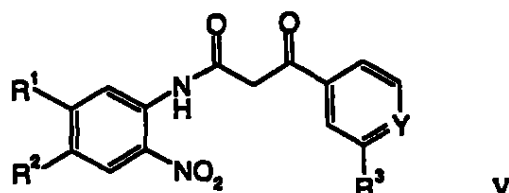
con un compuesto de fórmula IV

25



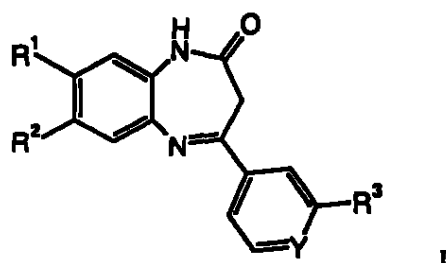
para obtener un compuesto de fórmula V

29
26



5 el cual a continuación se somete a una reducción del grupo nitro y una ciclación, para obtener un compuesto de fórmula I

10



15 en donde R¹, R², R³ e Y son como se ha descrito más arriba, y si se desea, convirtiendo el compuesto obtenido en una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable.

23. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, siempre que esté preparado por un procedimiento como se ha reivindicado en la reivindicación 22, ó por un método equivalente.

24. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, para el tratamiento o prevención de enfermedades.

25 25. El empleo de uno o más compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 19, y/o una o más de sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables, para la elaboración de medicamentos para el tratamiento o prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, incluyen-

30
271

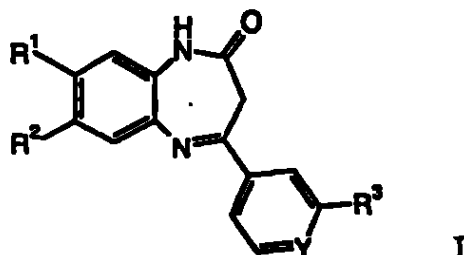
do la psicosis, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer,
trastornos cognitivos y déficits de memoria.

26. La invención como se ha descrito hasta aquí.

155

Claims

1. Compounds of general formula



wherein

- 5 R^1 is cyano,
 fluoro-lower alkyl,
 lower alkoxy,
 fluoro-lower alkoxy,
 or is pyrrol-1-yl, which is unsubstituted or substituted by one to three
 10 substituents selected from the group consisting of
 fluoro, chloro, cyano, phenyl, optionally substituted by halogen,
 $-(CH_2)_{1-4}$ -hydroxy, fluoro-lower alkyl, lower alkyl, $-(CH_2)_n$ -lower alkoxy,
 $-(CH_2)_n-C(O)O-R''$, $-(CH_2)_{1-4}-NR'R''$, hydroxy-lower alkoxy and
 $-(CH_2)_n-CONR'R''$;
- 15 R^2 is hydrogen, if R^1 is optionally substituted pyrrol-1-yl as defined above, or is
 halogen,
 hydroxy,
 lower alkyl,
 fluoro-lower alkyl,
 20 lower alkoxy,
 hydroxymethyl,
 hydroxyethoxy,
 lower alkoxy-(ethoxy) $_n$ ($n = 1$ to 4),
 lower alkoxymethyl,
 25 cyanomethoxy,
 morpholine-4-yl,
 thiomorpholine-4-yl,
 1-oxothiomorpholine-4-yl,
 1,1-dioxothiomorpholine-4-yl,
 30 4-oxo-piperidine-1-yl

- 4-alkoxy-piperidine-1-yl,
4-hydroxy-piperidine-1-yl,
4-hydroxyethoxy-piperidine-1-yl,
4-lower alkyl-piperazine-1-yl,
5 alkoxy-carbonyl,
2-dialkylamino-ethylsulfanyl,
N,N-bis lower alkylamino lower alkyl,
carbamoylmethyl,
alkylsulfonyl
10 lower alkoxy-carbonyl-lower alkyl,
alkylcarboxy-lower alkyl,
carboxy-lower alkyl,
alkoxy-carbonylmethylsulfanyl,
carboxymethylsulfanyl,
15 1,4-dioxo-8-aza-spiro[4.5]dec-8-yl,
carboxy-lower alkoxy,
cyano-lower alkyl,
2,3-dihydroxy-lower alkoxy,
carbamoylmethoxy,
20 2-oxo-[1,3]-dioxolan-4-yl-lower alkoxy,
N-(2-hydroxy-lower alkyl)-N-lower alkyl amino,
hydroxycarbonyl-lower alkoxy,
2,2-dimethyl-tetrahydro-[1,3]dioxolo[4,5c]-pyrrol-5-yl,
lower alkoxy-carbamoyl-lower alkoxy,
25 3R-hydroxy-pyrrolidin-1-yl,
3,4-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl,
2-oxo-oxazolidin-3-yl,
lower alkyl-carbamoylmethoxy or
aminocarbonyl-lower alkoxy;
30 Y is -CH= or =N-;
R³ is halogen,
lower alkyl,
fluoro-lower alkyl,
lower alkoxy,
35 cyano,
-(CH₂)_n-C(O)-OR'',

- 107 -

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

or is an optionally substituted five-membered aromatic heterocycle, which may be substituted by halogen, fluoro-lower alkyl, fluoro-lower alkoxy, cyano,

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

5 $-(CH_2)_n-SO_2-NR'R''$, $-(CH_2)_n-C(NH_2)=NR''$, hydroxy, lower alkoxy, lower alkylthio, or by lower alkyl, which is optionally substituted by fluoro, hydroxy, lower alkoxy, cyano or carbamoyloxy;

R' is hydrogen,

lower alkyl,

10 C₃-C₆-cycloalkyl,

fluoro-lower alkyl or

2-lower alkoxy lower alkyl;

R'' is hydrogen,

lower alkyl,

15 C₃-C₆-cycloalkyl,

fluoro-lower alkyl,

2-lower alkoxy lower alkyl,

$-(CH_2)_{2-4}$ -di-lower alkylamino,

$-(CH_2)_{2-4}$ -morpholinyl,

20 $-(CH_2)_{2-4}$ -pyrrolidinyl,

$-(CH_2)_{2-4}$ -piperidinyl or

3-hydroxy-lower alkyl;

n is 0, 1, 2, 3 or 4;

and their pharmaceutically acceptable addition salts.

25 2. Compounds according to claim 1, wherein R¹ is trifluoromethyl.

3. Compounds according to claim 2, wherein R² is morpholine.

4. Compounds according to claims 2 and 3, wherein the compounds are selected from the group consisting of

4-(8-morpholin-4-yl-4-oxo-7-trifluoromethyl-4,5-dihydro-3H-

30 benzo[b][1,4]diazepin-2-yl)-pyridine-2-carbonitrile,

4-[3-(3-methyl-isoxazol-5-yl)-phenyl]-7-morpholin-4-yl-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,

- 108 -

4-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-7-morpholin-4-yl-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,

4-[3-(3-hydroxymethyl-isoxazol-5-yl)-phenyl]-7-morpholin-4-yl-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one, and

5 4-[3-(5-hydroxymethyl-isoxazol-3-yl)-phenyl]-7-morpholin-4-yl-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one.

5. Compounds according to claim 2, wherein R² is thiomorpholine.

6. Compounds according to claims 2 and 5, wherein the compounds are selected from the group consisting of

10 4-[3-(3-methyl-isoxazol-5-yl)-phenyl]-7-thiomorpholin-4-yl-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one, and

4-(4-oxo-8-thiomorpholin-4-yl-7-trifluoromethyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl)-pyridine-2-carbonitrile.

7. Compounds according to claim 2, wherein R² is lower alkoxy.

15 8. Compounds according to claims 2 and 7, wherein the compounds are selected from the group consisting of

7-methoxy-4-[3-(3-methyl-isoxazol-5-yl)-phenyl]-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,

7-methoxy-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,

4-(8-ethoxy-4-oxo-7-trifluoromethyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl)-pyridine-2-carbonitrile,

4-[3-(5-cyclopropylaminomethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-phenyl]-7-ethoxy-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,

25 7-ethoxy-4-(3-{5-[(2,2,2-trifluoro-ethylamino)-methyl]-[1,2,3]triazol-1-yl}-phenyl)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,

7-ethoxy-4-(3-[1,2,3]triazol-1-yl-phenyl)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one, and

7-methoxy-4-(3-[1,2,3]triazol-1-yl-phenyl)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one.

30

9. Compounds according to claim 2, wherein R^2 is lower alkyl or halogen.

10. Compounds according to claims 2 and 9, wherein the compounds are selected from the group consisting of

4-(8-methyl-4-oxo-7-trifluoromethyl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl)-

5 pyridine-2-carbonitrile,

7-chloro-4-[3-(3-methyl-isoxazol-5-yl)-phenyl]-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,

7-chloro-4-[3-(5-cyclopropylaminomethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-phenyl]-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,

10 4-[3-(5-cyclopropylaminomethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-phenyl]-7-methyl-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,

7-methyl-4-[3-(3-methyl-isoxazol-5-yl)-phenyl]-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,

15 7-chloro-4-(3-[1,2,4]triazol-1-yl-phenyl)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,

7-chloro-4-(3-imidazol-1-yl-phenyl)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,

7-chloro-4-(3-[1,2,3]triazol-1-yl-phenyl)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,

20 7-methyl-4-(3-[1,2,4]triazol-1-yl-phenyl)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,

4-(3-imidazol-1-yl-phenyl)-7-methyl-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,

25 7-methyl-4-(3-[1,2,3]triazol-1-yl-phenyl)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,

4-[3-(2-hydroxymethyl-5-methyl-thiazol-4-yl)-phenyl]-7-methyl-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one, and

4-[3-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-phenyl]-7-methyl-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one.

30 11. Compounds according to claim 1, wherein R^1 is unsubstituted pyrrol-1-yl.

12. Compounds according to claim 11, wherein R^2 is hydrogen, halogen, lower alkoxy-ethoxy or lower alkoxy.

- 110 -

13. Compounds according to claims 11 and 12, wherein the compounds are selected from the group consisting of

- 4-(3-iodo-phenyl)-8-pyrrol-1-yl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
4-(3-imidazol-1-yl-phenyl)-8-pyrrol-1-yl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
5 4-[3-(4-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-phenyl]-8-pyrrol-1-yl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
8-pyrrol-1-yl-4-(3-[1,2,3]triazol-1-yl-phenyl)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
4-(3-oxazol-2-yl-phenyl)-8-pyrrol-1-yl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
10 5-[3-(4-oxo-7-pyrrol-1-yl-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl)-phenyl]-oxazole-4-carboxylic acid ethyl ester,
4-[3-(4-hydroxymethyl-oxazol-2-yl)-phenyl]-8-pyrrol-1-yl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one, and
4-[3-(3-methyl-isoxazol-5-yl)-phenyl]-8-pyrrol-1-yl-1,3-dihydro-
15 benzo[b][1,4]diazepin-2-one.

14. Compounds according to claim 1, wherein R¹ is substituted pyrrol-1-yl.

15. Compounds according to claim 14, wherein R² is hydrogen or lower alkoxy.

16. Compounds according to claims 14 and 15, wherein the compounds are selected from the group consisting of

- 20 4-(2-chloro-phenyl)-1-[2-(3-cyano-phenyl)-4-oxo-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-7-yl]-1H-pyrrole-3-carbonitrile,
3-[4-oxo-7-(3-phenyl-pyrrol-1-yl)-4,5-dihydro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]-benzonitrile, and
3-[7-(2-tert.-butyl-pyrrol-1-yl)-8-methoxy-4-oxo-4,5-dihydro-3H-
25 benzo[b][1,4]diazepin-2-yl]-benzonitrile.

17. Compounds according to claim 1, wherein R¹ is cyano.

18. Compounds according to claim 1, wherein R² is morpholine or thiomorpholine.

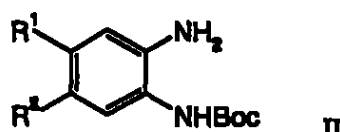
19. Compounds according to claim 1, wherein R³ is cyano or an optionally
30 substituted five-membered aromatic heterocycle.

20. A medicament containing one or more compounds of any one of claims 1 to 19 and pharmaceutically acceptable excipients.

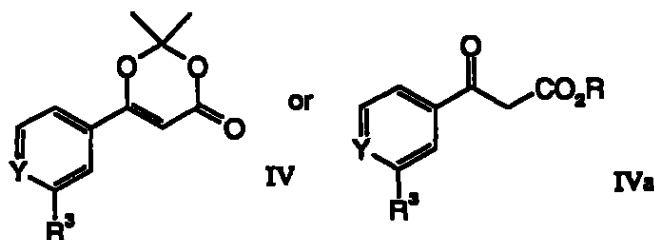
21. A medicament according to claim 20 for the treatment or prevention of acute and/or chronic neurological disorders including psychosis, schizophrenia, Alzheimer's disease, cognitive disorders and memory deficits.

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

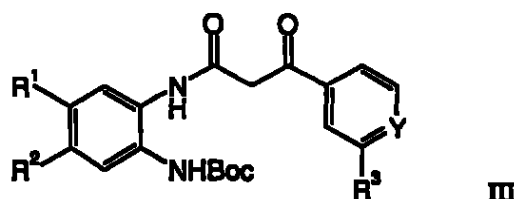
a) reacting a compound of formula II



10 with a compound of formula IV or IVa

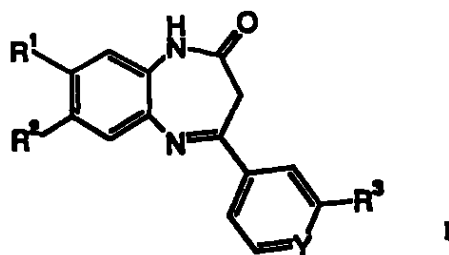


wherein R is lower alkyl, preferably ethyl or tert.-butyl, to a compound of formula III



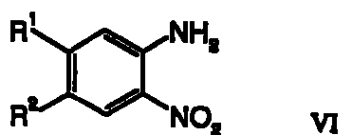
15

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

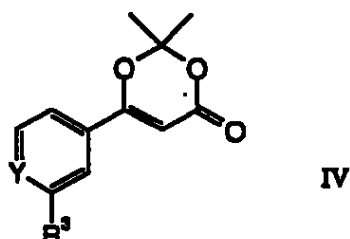


wherein R¹, R², R³ and Y are as described above, or

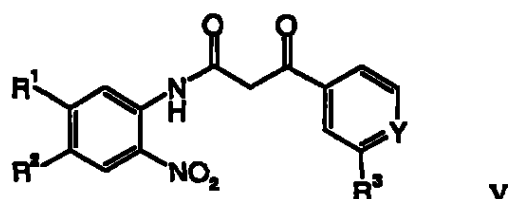
b) reacting a compound of formula VI



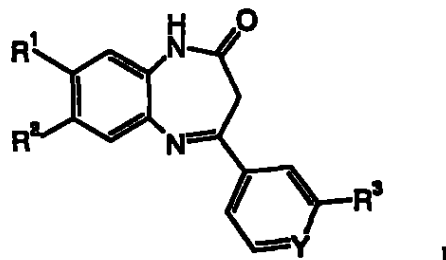
with a compound of formula IV



to a compound of formula V



which subsequently undergoes reduction of the nitro group and cyclization, to obtain a compound of formula I



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

23. A compound according to any one of claims 1 to 19, whenever prepared by a process as claimed in claim 22 or by an equivalent method.

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

25. The use of one or more compounds according to claims 1 to 19 and/or one 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
5 and memory deficits.

26. The invention as hereinbefore described.

40
37

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 20870	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)	
Solicitud Internacional No. PCT/EP02/03643	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 02/04/2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 12/04/2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC 7 C07D403/10		
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36.
2. Este REPORTE consta de un total de 4 páginas, incluyendo la carátula. ☐ 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). Estos anexos constan de un total de páginas.
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Bases del Reporte II ☐ Prioridad III ☐ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ 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. VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 17/10/2002	Fecha de terminación de este reporte 20.11.2002
Nombre y dirección de la autoridad internacional de examen preliminar: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0 Tx: 523656 eprmu d Fax: +49 89 2399-4465	Funcionario autorizado Lauro, P Teléfono No. +49 89 2399 8288

41
38

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/EP02/03643

I. Bases del Reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Páginas 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:

1-104 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.:

1-26 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)):

(Cualquier hoja de remplazo 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)	Si:	Reivindicaciones	1-26
	No:	Reivindicaciones	
Nivel inventivo (IS)	Si:	Reivindicaciones	1-26
	No:	Reivindicaciones	
Aplicabilidad industrial (IA)	Si:	Reivindicaciones	1-26
	No:	Reivindicaciones	

2. Citas y explicaciones
Ver hoja separada

Re Item V

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 Case 20870	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/418)	
International application No. PCT/EP02/03643	International filing date (day/month/year) 02/04/2002	Priority date (day/month/year) 12/04/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D403/10		
Applicant 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.

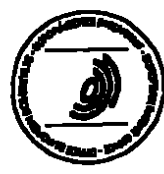
2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.

- ☐ 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 17/10/2002	Date of completion of this report 20.11.2002
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80286 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523858 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485	Authorized officer Lauro, P Telephone No. +49 89 2399 8288 

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/EP02/03643

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:

1-104 as originally filed

Claims, No.:

1-26 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)):

48
43

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP02/03643**

(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	1-26
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-26
	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-26
	No:	Claims	

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

5

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP02/03643

Re Item V

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.

44

6

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

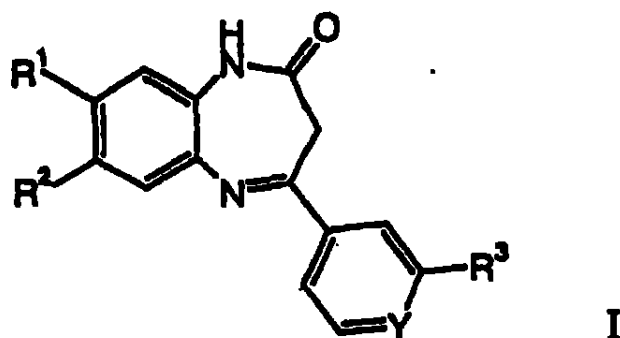
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

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 I DE mGluR2"**

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

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

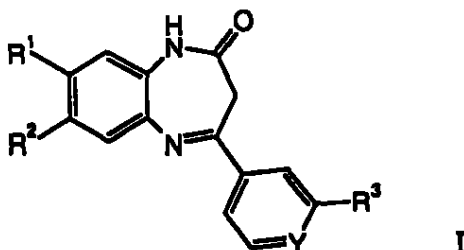


en donde R¹, R², R³ e Y son como se ha definido en la descripción. La invención se refiere además a los medicamentos que contienen estos compuestos, a un procedimiento para su preparación así como también a su empleo para la preparación de medicamentos para el tratamiento o prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos.

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

La presente invención se refiere a compuestos de
fórmula general

5



en donde

R¹ es ciano,

10 fluor-alquilo inferior,

alcoxilo inferior,

fluor-alcoxilo inferior

o es pirrol-1-ilo, el cual está sin substituir o substituido con uno a tres substituyentes

15 seleccionados del grupo formado por fluor, cloro, ciano, fenilo opcionalmente substituido con halógeno,

-(CH₂)₁-₄-hidroxi, fluor-alquilo inferior, alquilo inferior, -(CH₂)ₙ-alcoxilo inferior, -(CH₂)ₙ-C(O)O-R'',

-(CH₂)₁-₄-NR'R'', hidroxi-alcoxilo inferior, y -(CH₂)ₙ-

20 CONR'R'';

R² es hidrógeno, si R¹ es pirrol-1-ilo opcionalmente substituido, como se ha definido más arriba, o es

halógeno,

hidroxilo,

25 alquilo inferior,

fluor-alquilo inferior,

alcoxilo inferior,

hidroximetilo,

hidroxi-etoxilo,
alcoxilo inferior-(etoxilo)_n (n = 1 a 4),
alcoximetilo inferior,
cianometoxilo,
5 morfolin-4-ilo,
tiomorfolin-4-ilo
1-oxotiomorfolin-4-ilo,
1,1-dioxotiomorfolin-4-ilo,
4-oxo-piperidin-1-ilo,
10 4-alcoxi-piperidin-1-ilo,
4-hidroxi-piperidin-1-ilo,
4-hidroxi-etoxi-piperidin-1-ilo,
4-alquilo inferior-piperazin-1-ilo,
alcoxicarbonilo,
15 2-dialquilamino-etilsulfanilo,
N,N-bis alquilamino inferior alquilo inferior,
carbamoilmetilo,
alquilsulfonilo,
alcoxicarbonilo inferior-alquilo inferior,
20 alquilcarboxi-alquilo inferior,
carboxi-alquilo inferior,
alcoxicarbonilmetilsulfanilo,
carboximetilsulfanilo,
1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-ilo,
25 carboxi-alcoxilo inferior,
ciano-alquilo inferior,
2,3-dihidroxi-alcoxilo inferior,
carbamoilmetoxilo,
2-oxo-[1,3]-dioxolan-4-il-alcoxilo inferior,

- N-(2-hidroxi-alquilo inferior)-N-alquilamino inferior,
hidroxicarbamoil-alcoxilo inferior,
2,2-dimetil-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5c]-pirrol-5-ilo,
alcoxilo inferior-carbamoilo-alcoxilo inferior,
5 3R-hidroxi-pirrolidin-1-ilo,
3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-ilo,
2-oxo-oxazolidin-3-ilo,
alquilo inferior-carbamoilmetoxi, ó
aminocarbamoil-alcoxilo inferior;
- 10 Y es -CH= ó =N-;
R' es halógeno,
alquilo inferior,
fluor-alquilo inferior,
alcoxilo inferior,
15 ciano,
-(CH₂)_n-C(O)-OR",
-(CH₂)_n-C(O)-NR'R",
o es un heterociclo aromático de cinco miembros opcio-
nalmente substituido, el cual puede estar substituido
20 con halógeno, fluor-alquilo inferior, fluor-alcoxilo
inferior, ciano, -(CH₂)_n-NR'R", -(CH₂)_n-C(O)-OR",
-(CH₂)_n-C(O)-NR'R", -(CH₂)_n-SO₂-NR'R", -(CH₂)_n-C(NH₂)=NR",
hidroxilo, alcoxilo inferior, alquiltio inferior, o con
alquilo inferior el cual está opcionalmente substituido
25 con fluor, hidroxilo, alcoxilo inferior, ciano o carba-
moiloxilo;
R' es hidrógeno,
alquilo inferior,

- cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,
fluor-alquilo inferior ó
2-alcoxilo inferior alquilo inferior;
R" es hidrógeno,
5 alquilo inferior,
cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,
fluor-alquilo inferior,
2-alcoxilo inferior alquilo inferior,
-(CH₂)₂₋₄-di-alquilamino inferior,
10 -(CH₂)₂₋₄-morfolinilo,
-(CH₂)₂₋₄-pirrolidinilo,
-(CH₂)₂₋₄-piperidinilo, ó
3-hidroxialquilo inferior;
n es 0, 1, 2, 3 ó 4;
15 y a sus sales de adición farmacéuticamente aceptables.
- Se ha descubierto sorprendentemente que los compuestos de fórmula general I son antagonistas metabotrópicos del receptor de glutamato. Los compuestos de fórmula I se caracterizan por sus valiosas propiedades terapéuticas.
- 20 En el sistema nervioso central (SNC) la transmisión de estímulos tiene lugar mediante la interacción de un neurotransmisor, el cual es emitido por una neurona, con un neuroreceptor.
- El ácido L-glutámico, es el neurotransmisor que se
25 encuentra más corrientemente en el SNC, juega un papel crítico en un gran número de procesos fisiológicos. Los receptores de estímulos glutamato dependientes se dividen en dos grupos principales. El primer grupo principal for-

ma canales iónicos controlados por ligandos. Los receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR) forman el segundo grupo principal y, además, pertenecen a la familia de los receptores copulados con proteína G.

5 En la actualidad, se conocen ocho diferentes miembros de estos mGluR, y de éstos, algunos tienen incluso subtipos. Sobre la base de parámetros estructurales, las diferentes influencias sobre la síntesis de metabolitos secundarios y la diferente afinidad para compuestos químicos
10 cos de bajo peso molecular, estos ocho receptores pueden subdividirse en tres subgrupos: mGluR1 y mGluR5 pertenecen al grupo I, el mGluR2 y mGluR3 pertenecen al grupo II y mGluR4, mGluR6, mGluR7 y mGluR8 pertenecen al grupo III.

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

 Otras indicaciones tratables en esta conexión son la función cerebral restringida causada por operaciones de bypass o trasplantes, pobre suministro de sangre al cerebro, daños en la médula espinal, lesiones en la cabeza,
25 hipoxia causada por el embarazo, paro cardíaco e hipoglucemia. Otras indicaciones tratables son el dolor crónico y agudo, corea de Huntington, esclerosis amiotrófica lateral (ALS), demencia causada por el SIDA, lesiones en

55
52

los ojos, retinopatía, parkinsonismo idiopático o parkinsonismo causado por medicamentos así como condiciones que conducen a funciones de deficiencia de glutamato, tales como p. ej., espasmos musculares, convulsiones, migraña,
5 incontinencia urinaria, adicción a la nicotina, adicción a los opiáceos, ansiedad, vómitos, disquinesia y depresiones.

Objetos de la presente invención son los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables,
10 por sí mismas y como sustancias farmacéuticamente activas, su preparación, medicamentos basados sobre un compuesto de acuerdo con la invención y su producción, así como el empleo de los compuestos de acuerdo con la invención para el control o prevención de enfermedades del tipo
15 po antes mencionado y respectivamente, para la producción de los medicamentos correspondientes.

Los compuestos de fórmula I pueden también emplearse en forma de sus profármacos. Ejemplos de los mismos son los ésteres, N-óxidos, ésteres de fosfato, ésteres de
20 glicoamida, conjugados de glicérido y similares. Los profármacos pueden añadir al valor de los presentes compuestos, sus ventajas en la absorción, farmacocinética en la distribución y transporte al cerebro.

Todas las formas tautómeras de los compuestos de la
25 invención están comprendidas en los mismos.

Los compuestos preferidos de fórmula I en el ámbito de la presente invención son aquellos en los cuales R¹ es trifluormetilo. Son ejemplarmente preferidos los compues-

tos, en donde R^2 es morfolino, por ejemplo los siguientes compuestos:

4-(8-morfolin-4-il-4-oxo-7-trifluormetil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-piridin-2-carbonitrilo,

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

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

10 4-[3-(3-hidroximetil-isoxazol-5-il)-fenil]-7-morfolin-4-il-8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona, y

4-[3-(5-hidroximetil-isoxazol-3-il)-fenil]-7-morfolin-4-il-8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona.

Son también preferidos los compuestos de fórmula I, en donde R^1 es trifluormetilo y R^2 es tiomorfolino. Los siguientes son ejemplos de dichos compuestos:

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

4-(4-oxo-8-tiomorfolin-4-il-7-trifluormetil-4,5-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-piridin-2-carbonitrilo.

Otros compuestos preferidos son los compuestos de fórmula I en donde R^1 es trifluormetilo y R^2 es alcóxilo inferior. Ejemplos de tales compuestos son los siguientes:

7-metoxi-4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-8-trifluormetil-1,3-dihidrobenczo[b][1,4]diazepin-2-ona,

7-metoxi-4-[3-(5-pirrolidin-1-ilmetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b]-[1,4]diazepin-2-ona,

4-(8-etoxi-4-oxo-7-trifluormetil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-piridin-2-carbonitrilo,

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

7-etoxi-4-(3-{5-[(2,2,2-trifluor-etilamino)-metil]-[1,2,3]triazol-1-il}-fenil)-8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

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

7-metoxi-4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona.

También son preferidos los compuestos de fórmula I en donde R¹ es trifluormetilo y R² es alquilo inferior o halógeno. Los siguientes son ejemplos de dichos compuestos:

4-(8-metil-4-oxo-7-trifluormetil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-piridin-2-carbonitrilo,

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

7-cloro-4-[3-(5-ciclopropilaminometil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

4-[3-(5-ciclopropilaminometil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-7-metil-8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]

diazepin-2-ona,

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

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

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

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

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

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

7-metil-4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-8-trifluor-
15 metil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

4-[3-(2-hidroximetil-5-metil-tiazol-4-il)-fenil]-7-
metil-8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-
ona, y

4-[3-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-fenil]-7-metil-8-
20 trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona.

Otros compuestos preferidos de fórmula I, en donde R¹
es pirrol-1-ilo sin substituir. Son ejemplarmente preferi-
dos los compuestos en donde R² es hidrógeno, halógeno, al-
coxilo inferior-etoxilo o alcoxilo inferior, por ejemplo

25 los siguientes compuestos:

4-(3-yodo-fenil)-8-pirrol-1-il-1,3-dihidro-benzo[b]
[1,4]diazepin-2-ona,

4-(3-imidazol-1-il-fenil)-8-pirrol-1-il-1,3-dihidro-

benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

4-[3-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-fenil]-8-pirrol-1-il-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

8-pirrol-1-il-4-(3-[1,2,3]triazol-1-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

4-(3-oxazol-2-il-fenil)-8-pirrol-1-il-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

Ester etílico del ácido 5-[3-(4-oxo-7-pirrol-1-il-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-fenil]-oxazol-4-carboxílico,

4-[3-(4-hidroximetil-oxazol-2-il)-fenil]-8-pirrol-1-il-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona, y

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

Otros compuestos preferidos de fórmula I, son aquellos en donde R¹ es pirrol-1-ilo substituido. Son ejemplarmente preferidos aquellos compuestos en los que R² es hidrógeno o alcóxido inferior, por ejemplo los siguientes compuestos:

4-(2-cloro-fenil)-1-[2-(3-ciano-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-7-il]-1H-pirrol-3-carbonitrilo,

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

3-[7-(2-terc-butil-pirrol-1-il)-8-metoxi-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-benzonitrilo.

Se prefieren también aquellos compuestos en donde R¹ es ciano.

Son también preferidos otros compuestos en los que R² es morfolino o tiomorfolino. Los compuestos preferidos de

fórmula I en el ámbito de la presente invención son además aquellos en los que R^3 es ciano o un heterociclo aromático de cinco miembros opcionalmente substituido, el cual puede ser substituido con $-CH_2OH$.

5 El término "alquilo inferior" empleado en la presente descripción representa radicales de hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada, con 1-7 átomos de carbono, de preferencia con 1-4 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo y similares.

10 El término "alcoxilo inferior" representa un radical alquilo inferior en el sentido de la anterior definición, unido mediante un átomo de oxígeno. Ejemplos de radicales "alcoxilo inferior" incluyen metoxilo, etoxilo, isopropoxilo y similares.

15 El término "halógeno", comprende el flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "fluor-alquilo inferior" significa un radical alquilo inferior, en el cual uno o más átomos de hidrógeno pueden ser reemplazados por flúor.

20 El término "fluor-alcoxilo inferior" significa un radical alcoxilo inferior en el sentido de la definición anterior, en donde uno o más átomos de hidrógeno pueden ser reemplazados por flúor.

"Alcoxilo inferior-(etoxilo)_m" (m es 1,2,3 ó 4) significa un radical alcoxilo inferior en el sentido de la
25 definición anterior unido mediante 1 a 4 grupos $-CH_2-CH_2-O-$, por ejemplo, 2-metoxi-etoxilo.

El término "cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono"

significa un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

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

La expresión "heterociclo aromático de cinco miembros" comprende el furano, tiofeno, tiazol, pirrol, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, triazol, oxadiazol, tiazol y tetrazol. Los heterociclos preferidos son el 1,2,3-triazol, isoxazol, 1,3-oxazol, 1,3-tiazol, 1,3,4-oxadiazol o imidazol.

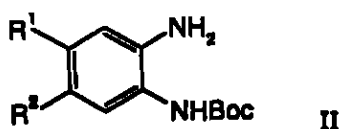
"Opcionalmente substituido", significa que un grupo puede o no puede ser substituido con uno o más, de preferencia uno o dos substituyentes, independientemente seleccionados del grupo especificado.

El término "sal de adición farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sal derivada de un ácido o una base inorgánica u orgánica.

Los compuestos de fórmula general I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse de acuerdo con métodos cuyo procedimiento comprende:

a) reacción de un compuesto de fórmula II

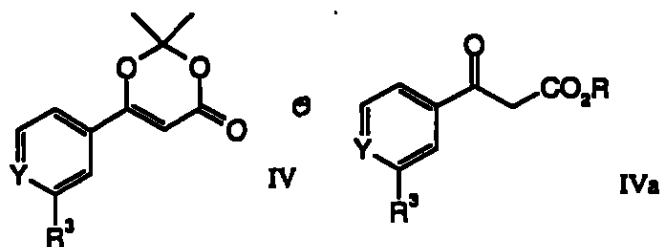
25



con un compuesto de fórmula IV ó IVa

82
59

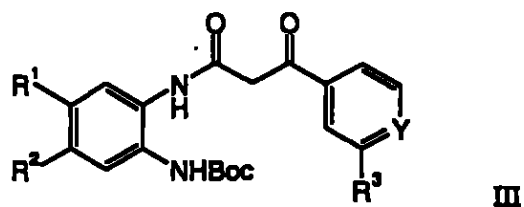
14



5

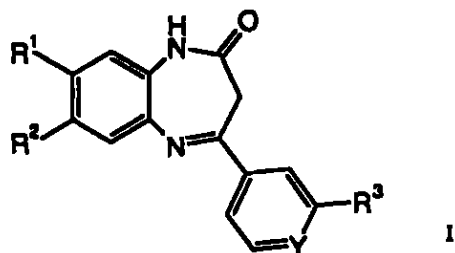
en donde R es alquilo inferior, de preferencia etilo o terc-butilo, para dar un compuesto de fórmula III

10



el cual a continuación se somete a una desprotección del grupo amino y una ciclación, para obtener un compuesto de fórmula I

15

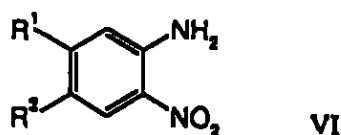


20

en donde R¹, R², R³ e Y son como se ha descrito más arriba, ó

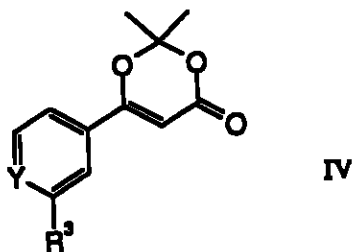
b) reacción de un compuesto de fórmula VI:

25



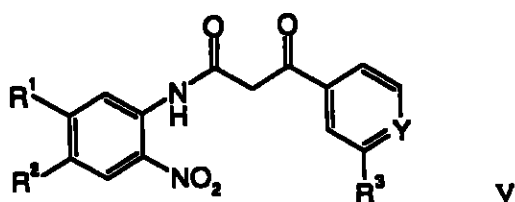
con un compuesto de fórmula IV

15



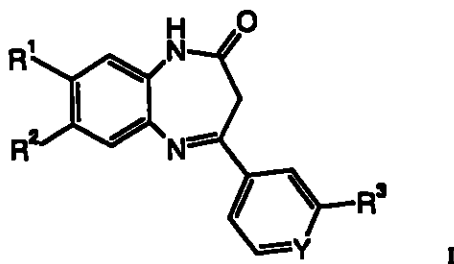
5

para obtener un compuesto de fórmula V



10

el cual a continuación se somete a una reducción del grupo nitro y una ciclación, para obtener un compuesto de fórmula I



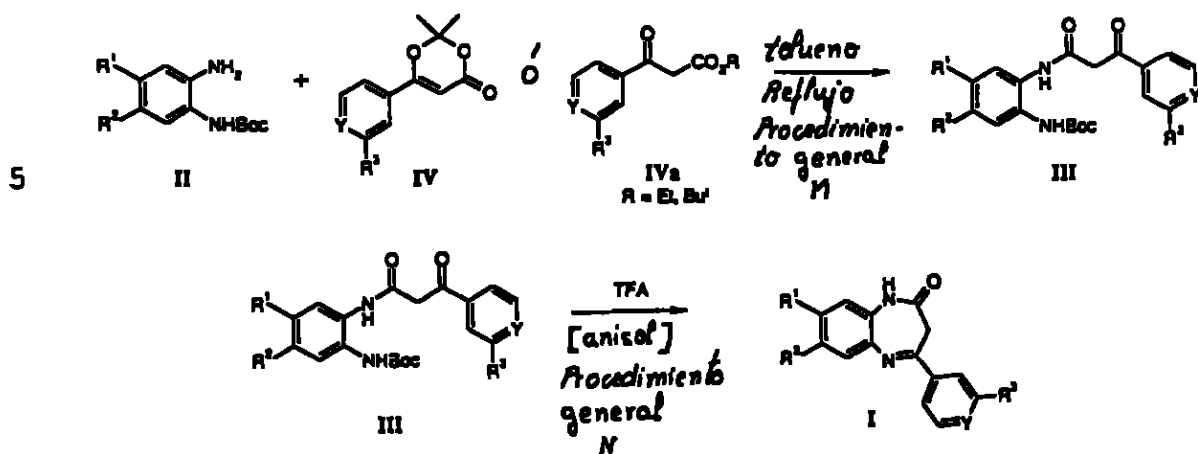
15

en donde R¹, R², R³ e Y son como se ha descrito más arriba, y si se desea,

20

convirtiendo el compuesto obtenido en una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable.

Esquema A



De acuerdo con el esquema A, compuestos de fórmula general I, en los cuales Y, R¹, R² y R³ son como se ha descrito más arriba, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula general II, mediante una secuencia de acilación-desprotección-ciclación:

Por ejemplo, haciendo reaccionar compuestos de fórmula general II con una dioxinona IV, en la cual Y y R³ son como se ha descrito más arriba, en un disolvente inerte tal como el tolueno o xileno a elevadas temperaturas, de preferencia entre 80°C y 160°C, da origen a compuestos de fórmula general III.

Alternativamente, pueden prepararse también compuestos de fórmula general III, mediante por ejemplo, reacción de un compuesto de fórmula general II con un β-cetoéster (fórmula general IVa), en el cual Y y R³ son como se ha descrito más arriba, empleando las mismas condiciones como se ha descrito para la reacción con las dioxinonas.

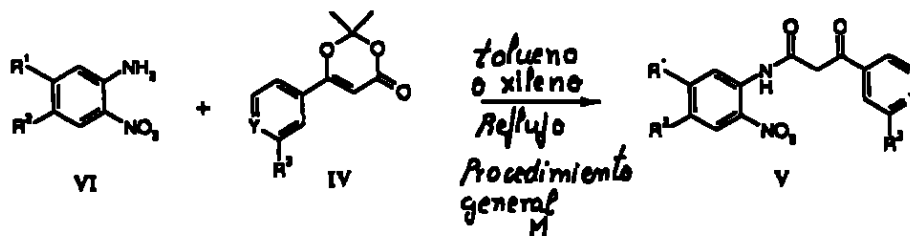
A continuación, la escisión del grupo protector BOC en compuestos de fórmula general III y la concomitante ci-

clación del compuesto desprotegido proporciona los com-
puestos deseados de fórmula general I. Cualquier otro gru-
po protector adecuado del amino, tal como p. ej., el Fmoc
o el benciloxicarbonilo (2), puede ser alternativamente
5 empleado en lugar del grupo BOC.

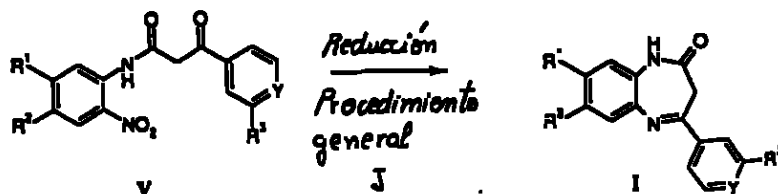
El paso de desprotección-ciclación puede efectuarse
tratando los compuestos de fórmula general III, por ejem-
plo con un ácido Bronsted tal como el ácido trifluoracéti-
co (TFA) en un disolvente inerte tal como el diclorometano
10 (DCM). La reacción se efectúa de preferencia a temperatu-
ras entre 0°C y 50°C. Puede ser ventajoso el emplear tam-
bién anisol ó 1,3-dimetoxibenceno como un depurador de
carbocación en la mezcla de reacción.

Esquema B

15



20

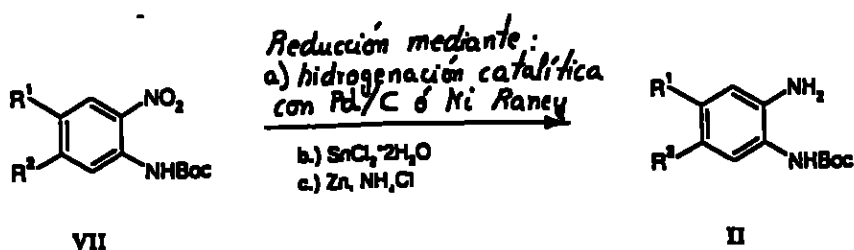


Adicionalmente, pueden prepararse compuestos de fór-
mula general I, en los cuales Y, R¹, R² y R³ son como se ha
25 descrito más arriba, de acuerdo con el esquema B, mediante
por ejemplo, reducción del grupo nitro en compuestos de
fórmula general V, en el grupo amino y subsiguiente calen-
tamiento de la mezcla de reacción para conseguir la cicla-

ción. La reducción puede, por ejemplo, efectuarse empleando hidrógeno gas en presencia de un catalizador adecuado como, por ejemplo, níquel Raney. Otros posibles métodos de reducción consisten en la reducción con cloruro de estaño (II) ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) en etanol a temperaturas entre 70°C y 80°C , polvo de hierro y ácido acético en mezclas de THF, agua y etanol a temperaturas entre 50°C y 80°C , y también zinc en polvo en presencia de cloruro de amonio a temperaturas entre 20°C y 80°C . Las condiciones exactas para los respectivos compuestos de fórmula general I pueden encontrarse en la parte experimental.

Compuestos de fórmula general V, en los cuales Y, R^1 , R^2 y R^3 son como se ha descrito más arriba, pueden prepararse de acuerdo con el esquema B mediante, por ejemplo, reacción de un compuesto de fórmula general VI, con una dioxinona (fórmula general IV) en un disolvente inerte como, por ejemplo, tolueno o xileno a temperatura elevadas, de preferencia entre 80°C y 160°C ,

Esquema C

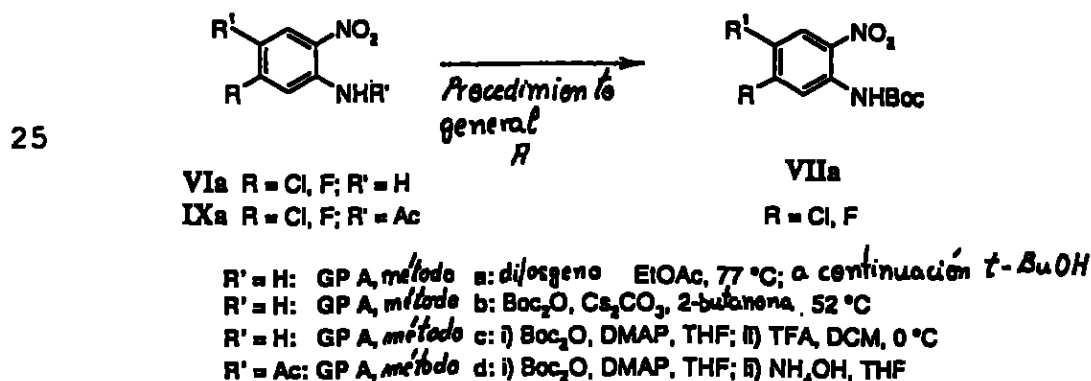


Compuestos de fórmula general II, en los cuales R^1 y R^2 son como se ha descrito más arriba, pueden prepararse de acuerdo con el esquema C, mediante la reducción del

grupo nitro en compuestos de fórmula general VII, en la cual R^1 y R^2 son como se ha descrito más arriba, para obtener el grupo amino. La reducción puede, por ejemplo, efectuarse empleando hidrógeno gas en presencia de un catalizador adecuado como por ejemplo níquel Raney o paladio o carbón. Otro posible método de reducción es con el 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 está descrito en *Tetrahedro Lee.*, 1984, 25, 839), ó alternativamente en disolventes polares apróticos, como DMF, DMA o NMP y similares, opcionalmente en presencia de bases, como por ejemplo, piridina o trietilamina y similares, a temperaturas entre 0°C y 80°C. Otro método es empleando polvo de zinc en presencia de cloruro de amonio en disolventes 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.

Compuestos de fórmula general VII, en la cual R^1 y R^2 son como se ha descrito más arriba, pueden prepararse por diferentes rutas en función de los radicales individuales R^1 y R^2 .

Esquema D



Como se ha descrito en el esquema D, compuestos de fórmula general VIIa, en la cual R^1 es como se ha descrito más arriba, R es cloro o flúor, y R' es hidrógeno, pueden prepararse mediante la protección del grupo amino de compuestos de fórmula general VIa, en los cuales R^1 es como se ha descrito más arriba, R es cloro o flúor y R' es hidrógeno, con un grupo terc.-butoxicarbonilo (BOC). Una posibilidad para la protección de la función amino es por ejemplo, la reacción de compuestos de fórmula general VIa con carbonato de di-terc.-butilo en presencia de una base tal como el carbonato de cesio. La reacción puede efectuarse en disolventes polares tales como la acetona o butanona y similares, a temperaturas entre 20°C y 80°C.

Alternativamente, la protección del grupo amino puede lograrse preparando el isocianato intermedio mediante el tratamiento de compuestos de fórmula general VIa, en la cual R^1 es como se ha descrito más arriba, R es cloro o flúor y R' es hidrógeno, con difosgeno, de preferencia en disolventes apróticos tales como EtOAc ó 1,4-dioxano a temperaturas de 0°C a 100°C y subsiguiente tratamiento del isocianato con terc.-butanol en disolventes tales como el diclorometano ó 1,2-dicloroetano y similares a temperaturas entre 20°C y 85°C para dar los compuestos deseados de fórmula general Va.

Otro método adecuado para efectuar este paso de protección es la formación intermedia del compuesto di-BOC mediante tratamiento de compuestos de fórmula general VIa, en la cual R^1 es como se ha descrito más arriba, R es clo-

ro o flúor y R' es hidrógeno, con carbonato de di-terc.-
butilo en presencia de DMAP en un disolvente aprótico tal
como el tetrahidrofurano y similares, seguido por una eli-
minación selectiva de un solo grupo BOC por tratamiento
5 con un ácido Bronsted, como p. ej., el TFA, en disolventes
apróticos tales como el diclorometano, cloroformo ó el
1,2-dicloroetano, a temperaturas entre 0°C y 20°C para dar
los compuestos deseados de fórmula general Va.

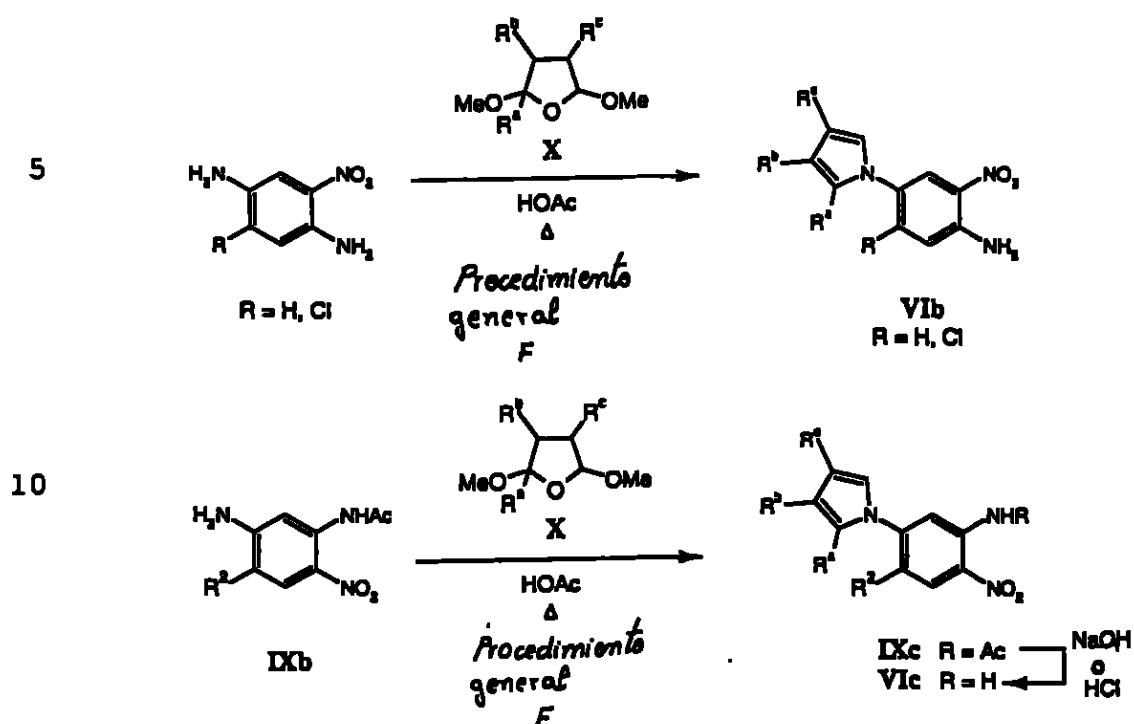
Todavía otro método adecuado para producir compuestos
10 de fórmula general IXa, es la formación intermedia de un
compuesto N-Ac-BOC por tratamiento de compuestos de fórmu-
la general VIa, en la cual R¹ es como se ha descrito más
arriba, R es cloro o flúor y R' es acetilo, con carbonato
de di-terc.-butilo en presencia de DMAP en un disolvente
15 aprótico tal como el tetrahidrofurano y similares, seguido
de la eliminación selectiva de un grupo BOC individual por
tratamiento con una base Bronsted, como p. ej., amoníaco
acuoso (NH₄OH) en disolventes apróticos tales como el te-
trahidrofurano, dietiléter ó 1,4-dioxano y similares, a
20 temperaturas entre 0°C y 20°C para dar los compuestos de-
seados de fórmula general Va.

Aparentemente, la protección de la función amino como
muestra el esquema D, puede aplicarse a un cierto número
de materiales o compuestos de partida, que se encuentran
25 comercialmente disponibles, o compuestos sintetizados me-
diante transformaciones estándar [p. ej., nitración segui-
da de amonólisis selectiva del haluro en posición orto
respecto al recién introducido grupo nitro, como se des-

cribe en *J. Med. Chem.* 1994, 37, 467; ó nitración en la posición orto de compuestos de acetanilida, seguida por la desacetilación por ejemplo con solución acuosa de hidróxido de potasio o ácido clorhídrico acuoso como se describe en *Org. Synth.* 1945, 25, 78 ó en *J. Med. Chem.* 1985, 28, 1387] ya conocido por los expertos en la especialidad, para producir las correspondientes 2-nitroanilinas de fórmula general VIa, en la cual R¹ es como se ha descrito más arriba, R es cloro o flúor y R' es hidrógeno, ó las 2-nitroacetanilidas de fórmula general IXa, en la cual R¹ es como se ha descrito más arriba, R es cloro o flúor y R' es acetilo. Las condiciones exactas para los respectivos compuestos empleados en esta invención pueden encontrarse en la parte experimental.

De acuerdo con el esquema E, compuestos de fórmula general VIb, en la cual R¹ es pirrol-1-ilo opcionalmente substituido como se ha descrito más arriba, y R es hidrógeno o cloro, pueden prepararse a partir del comercialmente disponible 2-nitro-1,4-fenilendiamina [CAS-nº 5307-14-02] [para R=H] o del conocido 5-cloro-2-nitro-1,4-fenilendiamina [CAS-nº 26196-45-2] [para R=Cl] mediante la condensación selectiva del grupo 4-amino con un adecuado 2,5-dimetoxitetrahidrofurano substituido con la fórmula general X, como se describe en *J. Heterocycl. Chem.* 1988, 25, 1003.

Esquema E



15 La reacción se efectúa de preferencia en medio ácido, como por ejemplo ácido acético o ácido propiónico y similares, a una temperatura entre 40°C y 120°C. Las condiciones exactas para los compuestos respectivos pueden encontrarse en la parte experimental.

20 También de acuerdo con el esquema E, pueden prepararse compuestos de fórmula general VIc, en los cuales R¹ es pirrol-1-ilo y opcionalmente substituido como se ha descrito más arriba, y R² es también como se ha descrito más arriba, a partir de compuestos N-(5-amino-2-nitro-fenil)-acetamida, de fórmula general IXb, en la cual R² es como se ha descrito mas arriba, efectuando la misma reacción de condensación del grupo 5-amino con un 2,5-dimetoxitetrahidrofurano substituido con la fórmula general X como se ha

25

descrito para la reacción con el 2-nitro-1,4-fenilendi-
amina. La desacetilación de los compuestos de fórmula ge-
neral IXc, en la cual R^1 es pirrol-1-ilo y opcionalmente
substituido como se describe más arriba, y R^2 es también
5 como se ha descrito más arriba, para producir compuestos
de fórmula general VIC, en la cual R^1 es pirrol-1-ilo y
opcionalmente substituido como se ha descrito más arriba y
 R^2 es también como se ha descrito más arriba, puede hacer-
se mediante reacción de hidrólisis estándar ácida o bási-
10 ca, conocida por los expertos en la especialidad, y las
condiciones exactas para los respectivos compuestos em-
pleados en esta invención pueden encontrarse en la parte
experimental.

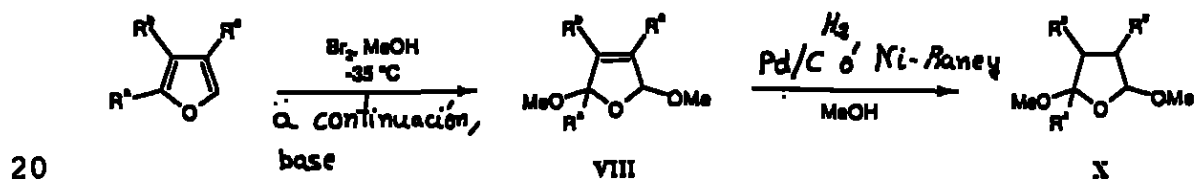
La síntesis de las correspondientes N-(5-amino-2-
15 nitro-fenil)-acetamidas con la fórmula general IXb, en la
cual R^2 es como se ha descrito más arriba, sigue los pro-
cedimientos estándar conocidos por los expertos en la es-
pecialidad, y las exactas condiciones exactas para los
respectivos compuestos empleados en esta invención pueden
20 encontrarse en la parte experimental.

Los correspondientes 2,5-dimetoxitetrahidrofuranos subs-
tituidos, con la fórmula general X en la cual R^a , R^b y R^c son
como se ha descrito más arriba en la reivindicación general pa-
ra los compuestos de pirrol-1-ilo, son o bien comercialmente
25 adquiribles o bien pueden sintetizarse a partir del furano
adecuadamente substituido, como muestra el esquema F. Los
correspondientes substituyentes pueden protegerse opcio-
nalmente con grupos protectores adecuados, conocidos por

23
70

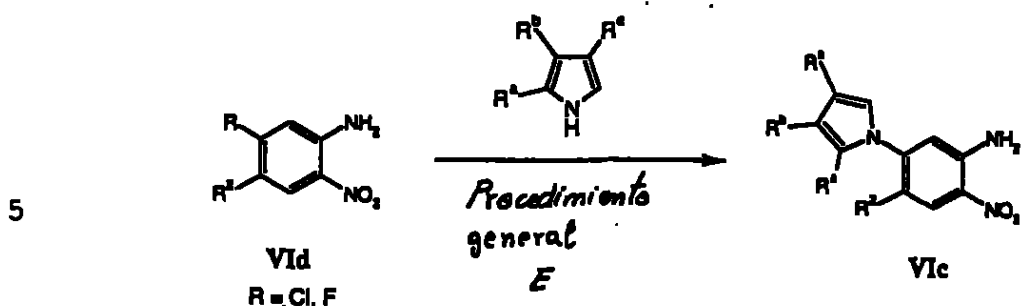
los expertos en la especialidad, o alternativamente pueden introducirse después de la síntesis del anillo de pirrol. La secuencia de dos pasos consiste en la reacción del furano con bromo en MeOH a baja temperatura, como por ejemplo -35°C, seguido por el tratamiento con una base, como por ejemplo trietilamina y similares o carbonato de potasio o bicarbonato de sodio y similares. El 2,5-dimetoxihidrofurano resultante con la fórmula general VIII, en la cual R^a, R^b y R^c son como se ha descrito más arriba, puede reducirse mediante hidrogenación catalítica, de preferencia en MeOH con catalizadores como por ejemplo paladio sobre carbón o níquel Raney y similares, para producir el 2,5-dimetoxitetrahidrofurano deseado con la fórmula general X. Un ejemplo para esta secuencia puede encontrarse en *Tetrahedron* 1971, 27, 1973-1996.

Esquema F



Las condiciones exactas para los compuestos individuales que hay que sintetizar, pueden encontrarse en la parte experimental.

Esquema G

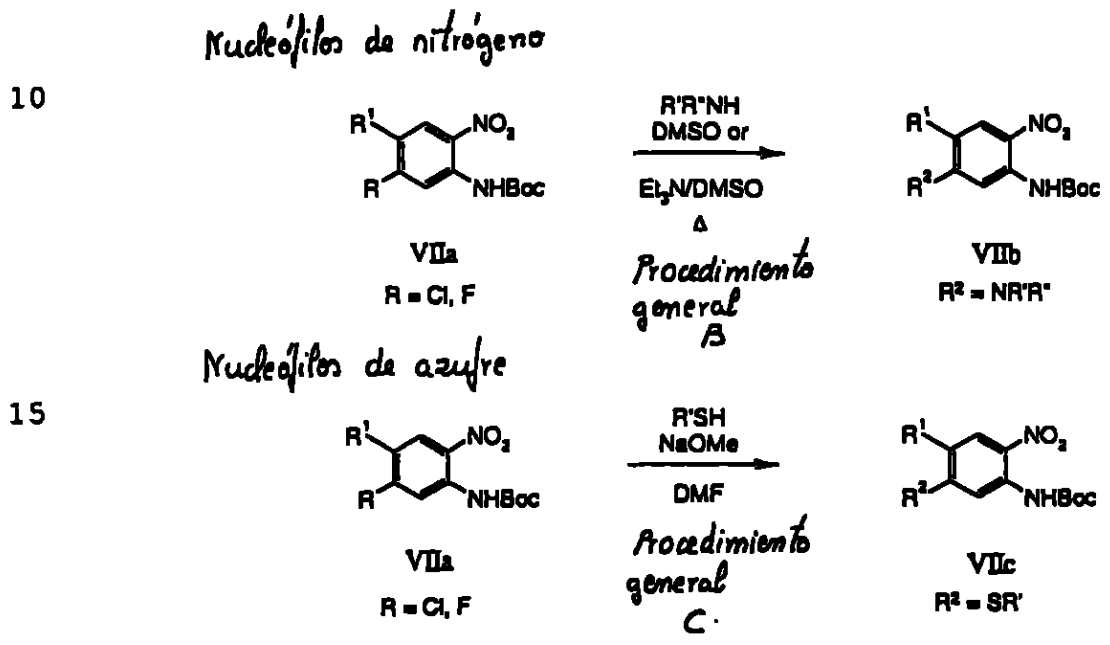


Otro método para la preparación de compuestos con la fórmula general VIc, en la cual R¹ es pirrol-1-ilo, opcio-
10 nalmente substituido como se ha descrito mas arriba, es mediante una reacción de substitución de nucleófilos de compuestos de fórmula general VIId, en la cual R es cloro o flúor y R² es como se ha descrito más arriba, con el co-
rrespondiente pirrol como se ha mostrado en el esquema F.
15 La reacción se efectúa de preferencia en un disolvente polar aprótico tal como la dimetilformamida, N-metil-pirrolidona o sulfóxido de dimetilo y similares. La base puede seleccionarse a partir de las aminas estéricamente blo-
queadas tales como la trietilamina o la base de Hünig, al-
20 cóxidos tales como el metóxido y terc.-butóxido de sodio, o hidruros tales como el hidruro de sodio. La reacción puede efectuarse a temperaturas entre 20°C y 110°C, en función de los compuestos individuales que hay que sintetizar. Las condiciones exactas para los respectivos com-
25 puestos empleados en esta invención pueden encontrarse en la parte experimental.

Como se muestra en el esquema H, pueden prepararse compuestos de fórmula general VIIb y VIIc, en las cuales

R² está unido mediante un átomo de azufre o de nitrógeno respectivamente, y substituido con R' y R'' como se ha descrito más arriba, a partir de compuestos con la fórmula general VIIa, en la cual R¹ es como se ha descrito más arriba y R es cloro o flúor, mediante una reacción de substitución de nucleófilos con las respectivas aminas o mercaptanos en presencia de una base adecuada.

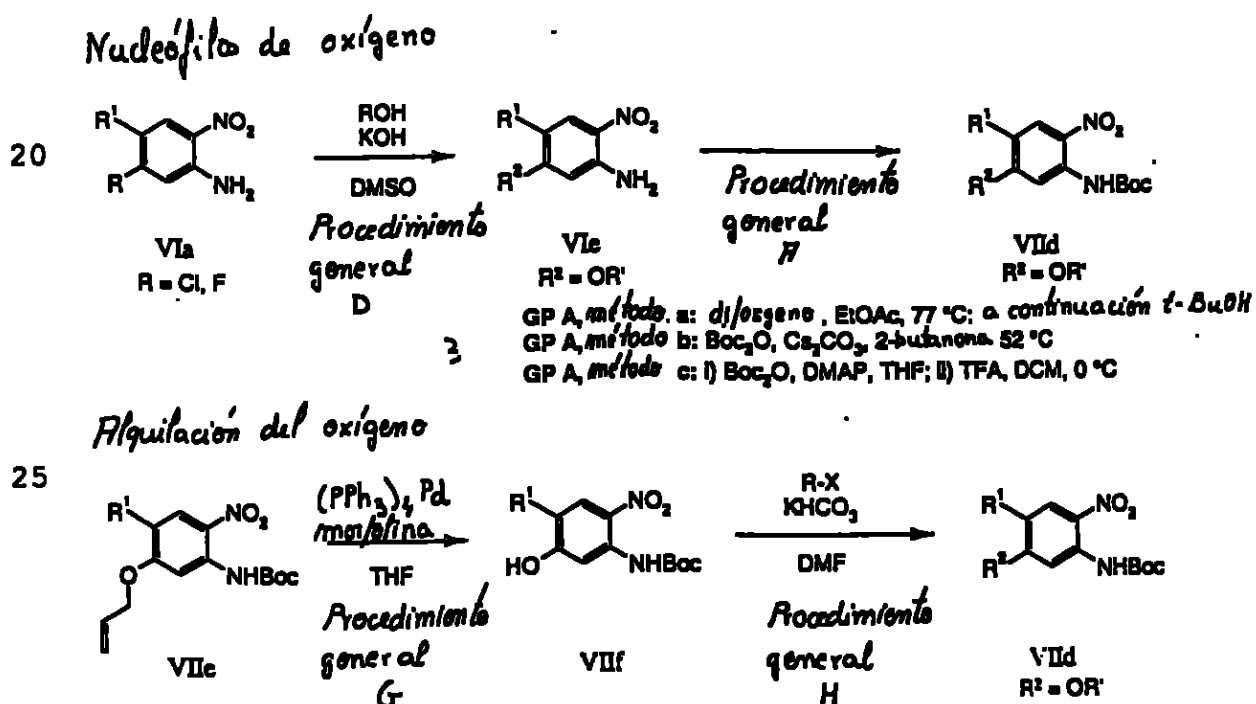
Esquema H



La reacción se efectúa de preferencia en un disolvente polar aprótico tal como la dimetil formamida, N-metilpirrolidona o sulfóxido de dimetilo y similares. La base puede seleccionarse a partir de aminas estéricamente bloqueadas tales como la trietilamina o la base de Hünig, alcóxidos tales como el metóxido de sodio y terc.-butóxido, o hidruros tales como el hidruro de sodio. La reacción puede efectuarse a temperaturas entre 20°C y 110°C, en función de los compuestos individuales que hay que sintetizar.

Como se muestra en el esquema I, pueden prepararse compuestos de fórmula general VIId, en la cual R^2 está unido mediante un átomo de oxígeno y R^1 es como se ha descrito más arriba, a partir de compuestos de fórmula general VIa, en la cual R^1 es como se ha descrito más arriba y R es cloro o flúor, mediante una reacción de sustitución nucleofílica aromática con el alcohol respectivo ($R'OH$) en presencia de una base adecuada para producir compuestos de fórmula general VIe, en la cual la protección de la función amino puede ser efectuada como se ha descrito anteriormente. La base puede seleccionarse a partir de la clase de bases de Bronsted tales como el hidróxido de potasio y similares. La reacción se efectúa de preferencia en un disolvente polar aprótico tal como la dimetil formamida, N-metil-pirrolidona o el sulfóxido de dimetilo y similares a temperaturas entre 20°C y 100°C.

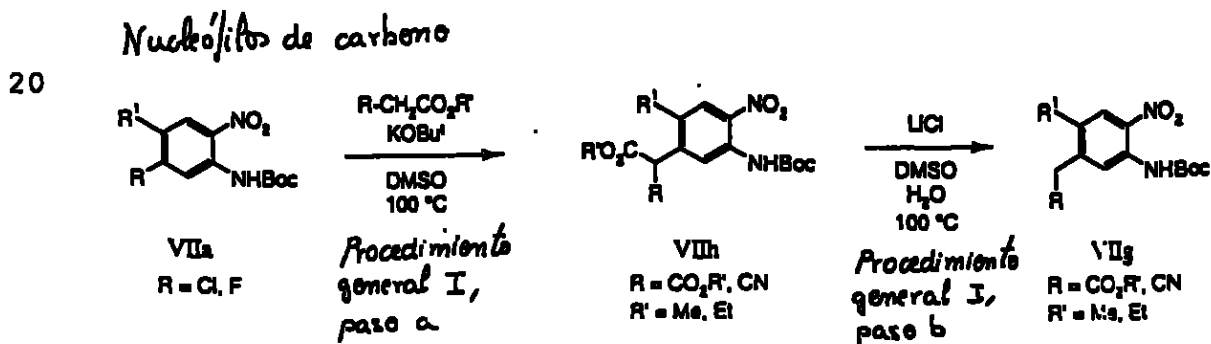
Esquema I



Todavía otro método para la preparación de compuestos de fórmula general VIId, se basa en el empleo de compuestos de O-alilo con la fórmula general VIIE, en la cual R¹ es como se ha descrito más arriba, efectuando una secuencia de desalilación-alquilación como se ha indicado en el esquema I. La desalilación se efectúa de preferencia mediante la isomerización catalizada por un metal de transición, p. ej., en presencia de sales de rodio (I) como por ejemplo el catalizador de Wilkinson [(PPh₃)₃RhCl] ó sales de paladio II tales como [(PPh₃)₂PdCl₂], seguida por la hidrólisis acuosa ácida del vinil éter resultante. Un ejemplo para este procedimiento puede encontrarse en *J. Org. Chem.* 1973, 38, 3224. Otro método para la desalilación es la reacción con complejos de paladio(0) tales como [(PPh₃)₄Pd] en presencia de un exceso de una amina secundaria como, por ejemplo, la morfolina, como se describe por ejemplo en *Síntesis* 1996, 755. La alquilación de los fenoles resultantes con la fórmula general VII en la cual R¹ es como se ha descrito más arriba, para obtener los compuestos deseados de la fórmula general VIId, puede efectuarse con reactivos electrofílicos de fórmula general R-X en la cual R tiene el significado de alquilo inferior, alquenilo inferior, acetato de alquilo o bencilo, y X representa un grupo lábil, por ejemplo, yoduro, bromuro, metansulfonato o toilsulfonato, en un disolvente adecuado en presencia de una base. La reacción se efectúa de preferencia en disolventes polares apróticos, por ejemplo, disolventes clorados tales como el diclorometano, cloroformo

o dicloroetano, o amidas, por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida y N-metil-pirrolidona, o sulfóxidos, por ejemplo, sulfóxido de dimetilo. La base puede seleccionarse a partir de aminas estéricamente bloqueadas tales como la base de Hünig, alcóxidos tales como metóxido de sodio y terc.-butóxido, hidruros tales como el hidruro de sodio, hidróxidos tales como el hidróxido de potasio, carbonatos tales como el carbonato de potasio o bicarbonatos tales como el bicarbonato de potasio. La reacción puede efectuarse a temperatura entre -20°C y 80°C , en función de los compuestos individuales que hay que sintetizar. Para la síntesis de los compuestos O-terc.-butilo con la fórmula general VIId, en la cual R^1 es como se ha descrito más arriba y R^2 es terc.-butoxilo, los fenoles con la fórmula general VIIIf pueden tratarse con DMF-di-terc.-butilacetal en tolueno o benceno a 80°C como se ha descrito en *Synthesis* 1983, 135.

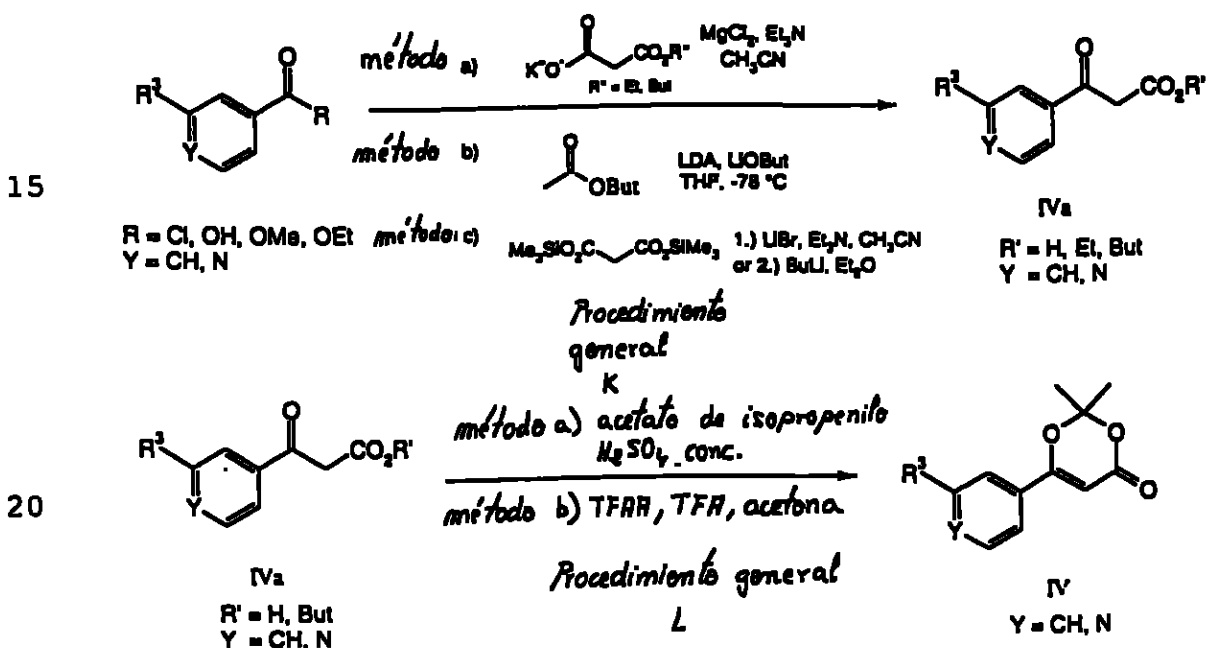
Esquema J



25 De acuerdo con el esquema de síntesis J, los compuestos de fórmula general VIIg en la cual R^2 está unido mediante un átomo de carbono y es como se ha descrito más arriba, puede prepararse a partir de compuestos con la

fórmula general VIIa, en la cual R^1 es como se ha descrito más arriba y R es cloro o flúor, mediante una reacción de sustitución de nucleófilos con un éster de ácido malónico o un semi-éster en presencia de una base como se describe por ejemplo en *Org. Prep. Proc. Int.* 1990, 22, 636-638, seguido por la eliminación de uno de los carboxilatos de alquilo mediante la descarboxilación como se ha descrito por ejemplo en *Synthesis* 1993, 51. Las condiciones exactas de la reacción varían con la identidad de los compuestos individuales y están descritas en los ejemplos.

Esquema K



De acuerdo con el esquema K, las dioxinonas y los bloques que forman β -ceto ésteres con la fórmula general IV y IVa pueden prepararse mediante métodos conocidos por los expertos en la especialidad, a partir de los correspondientes derivados de ácidos carboxílicos $R^3\text{-COR}$, es decir, ácidos libres, ésteres de metilo o etilo y cloruros

de ácido. Las condiciones exactas para los correspondientes compuestos pueden encontrarse en la parte experimental.

Las sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse fácilmente de acuerdo con los métodos de por sí ya conocidos tomando en consideración la naturaleza del compuesto que hay que convertir en una sal. Los ácidos inorgánicos u orgánicos tales como por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico o ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares son adecuados 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 pueden emplearse 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 son la función restringida del cerebro causada por operaciones de bypass o trasplantes, pobre suministro de sangre al cerebro, lesiones de la médula espinal, lesiones de la cabeza, hipoxia causada por el embarazo, paro cardíaco e hipoglucemia. Otras indicaciones tratables son el dolor agudo o crónico, corea de Huntington, ALS, demencia causada por el SIDA, lesiones en ojos,

retinopatía, parkinsonismo idiopático o parkinsonismo causado por medicamentos así como condiciones que conducen a funciones deficientes en glutamato, tales como p. ej., espasmos musculares, convulsiones, migraña, incontinencia
5 urinaria, adicción a la nicotina, psicosis, adicción a los narcóticos, ansiedad, vómitos, disquinesia y depresión.

Los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden emplearse como medicamentos, p. ej., en forma de preparaciones farmacéu-
10 cas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse oralmente, p. ej., en forma de comprimidos, comprimidos lacados, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede efectuarse también rectalmente, p. ej.,
15 en forma de supositorios, o parenteralmente p. ej., en forma de soluciones para inyección.

Los compuestos de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden ser procesados con cargas inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente inertes para la
20 producción de preparaciones farmacéuticas. Pueden emplearse la lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácido esteárico o sus sales y similares, por ejemplo, como tales cargas para comprimidos, comprimidos lacados, grageas y cápsulas de gelatina dura. Cargas adecuadas
25 para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos y similares; en función de la naturaleza de la sustancia activa, no son habitualmente necesarias cargas en el caso

de las cápsulas de gelatina blanda. Cargas adecuadas para la producción de soluciones y jarabes son por ejemplo, agua, polioles, sucrosa, azúcar invertido, glucosa y similares. Coadyuvantes, tales como alcoholes, polioles, glicerina, aceites vegetales y similares, pueden emplearse para soluciones de inyección de sales solubles en agua de compuestos de fórmula I, pero, por regla general, no son necesarios. Cargas adecuadas para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos, y similares.

Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Pueden también contener todavía otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Como se ha mencionado anteriormente, los medicamentos que contienen un compuesto de fórmula I ó una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y un excipiente terapéuticamente inerte, son también objeto de la presente invención, así como un procedimiento para la producción de tales medicamentos, el cual comprende la conversión de uno o más compuestos de fórmula I ó sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y si se desea, una o más sustancias terapéuticamente valiosas más, en una forma de dosificación galénica juntamente con una o más cargas terapéuticamente inertes.

La dosificación puede variar dentro de amplios lími-

tes, y debe ajustarse por supuesto, a las necesidades in-
dividuales de cada caso particular. En general, la dosifi-
cación efectiva para la administración oral o parenteral
está entre 0,01-20 mg/kg/día, prefiriéndose una dosifica-
5 ción de 0,1-10 mg/kg/día, para todas las indicaciones des-
critas. La dosificación diaria para un humano adulto con
un peso de 70 kg sería por lo tanto entre 0,7-1400 mg por
día, de preferencia entre 7 y 700 mg por día.

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

Los compuestos de la presente invención son antago-
15 nistas del receptor mGlu del grupo II. Los compuestos pre-
sentan actividades, como se miden en los ensayos que se
describen más adelante, de 10 μM o menos, típicamente de 1
 μM ó menos, e idealmente de 0,3 μM ó menos. En la tabla a
continuación se describen algunos valores específicos de
20 K_i de los compuestos preferidos.

Compuesto	K_{mGlu2} (μM)
4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)- fenil]-7-morfolin-4-il-8-trifluormetil-1,3- dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,074
4-(8-morfolin-4-il-4-oxo-7-trifluormetil-4,5- dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)- piridin-2-carbonitrilo	0,020

89
81

3-(4-oxo-7-pirrol-1-il-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-benzonitrilo	0,035
3-(8-yodo-4-oxo-7-pirrol-1-il-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-benzonitrilo	0,075
3-[4-oxo-7-(3-fenil-pirrol-1-il)-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-benzonitrilo	0,075
4-(3-imidazol-1-il-fenil)-8-pirrol-1-il-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,025
3-(8-metoxi-4-oxo-7-pirrol-1-il-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-benzonitrilo	0,044
3-[7-(2-terc.-butil-pirrol-1-il)-8-metoxi-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-benzonitrilo	0,080
4-[3-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-fenil]-8-pirrol-1-il-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,028
8-pirrol-1-il-4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,0075
4-(3-oxazol-2-il-fenil)-8-pirrol-1-il-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,023
Ester etílico del ácido 5-[3-(4-oxo-7-pirrol-1-il-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-fenil]-oxazol-4-carboxílico	0,029
Amida del ácido 2-[3-(4-oxo-7-pirrol-1-il-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-fenil]-oxazol-4-carboxílico	0,062
(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-[3-(4-oxo-7-pirrol-1-il-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-fenil]-oxazol-4-carboxílico	0,091

88
82

4-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-7-morfolin-4-il-8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,006
4-(4-oxo-8-tiomorfolin-4-il-7-trifluormetil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-piridin-2-carbonitrilo	0,0009
7-etoxi-4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,0835
4-(8-etoxi-4-oxo-7-trifluormetil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-piridin-2-carbonitrilo	0,008
4-(8-metil-4-oxo-7-trifluormetil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-piridin-2-carbonitrilo	0,0085
2-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-4-oxo-8-tiomorfolin-4-il-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-7-carbonitrilo	0,0325
7-cloro-4-[3-(5-ciclopropilaminometil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,0155
4-[3-(5-ciclopropilaminometil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-7-metil-8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,026
7-metil-4-(3-pirazol-1-il-fenil)-8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,070
4-[3-(2-hidroximetil-5-metil-tiazol-4-il)-fenil]-7-metil-8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,0065

Unión de [³H]-LY354740 sobre membranas de células CHO
transfectadas con mGlu2

Transfección y cultivo de células

Se obtuvo el cADN que codifica la proteína receptora
5 mGlu2 de rata en pBluescript II, por el Prof. S. Nakanishi
(Kyoto, Japón) y se subclonó en el vector de expresión eu-
cariótico pcADN I-amp por Invitrogen (NV Leek, The Nether-
lands). Esta construcción vector (pcD1mGR2) se co-trans-
fectó con un plásmido psvNeo que codifica el gen de la re-
10 sistencia a la neomicina, en células CHO mediante el mé-
todo del fosfato de calcio modificado, descrito por Chen &
Okayawa (1988). Las células se mantuvieron en medio Eagle
modificado por Dulbecco con L-glutamina reducida (concen-
tración final 2 mM), y 10% de suero fetal de ternero dia-
15 lizado, de Gibco BRL (Basilea, Suiza). Se hizo una selec-
ción en presencia de G-418 (1000 ug/ml final). Se identi-
ficaron los clones mediante transcripción invertida de 5
µg de RNA total, seguida de PCR empleando los cebadores
específicos del receptor mGlu2, 5'-atcactgcttggtttctggca-
20 ctg-3' y 5'-agcatcactgtgggtggcataggagc-3' en 60 mM de Tris
HCl (pH 10), 15 mM de (NH₄)₂SO₄, 2 mM de MgCl₂, 25 unida-
des/ml de Taq polimerasa con 30 ciclos de reasociación a
60°C durante 1 minuto, extensión a 72°C durante 30 segun-
dos y desnaturalización de 1 minuto a 95°C.

25 Preparación de la membrana

Células, cultivadas como se indica más arriba, se re-
cogieron y lavaron tres veces con PBS frío y se congelaron
a -80°C. La pildora se resuspendió en tampón frío de 20 mM

de HEPES-NaOH conteniendo 10 mM de EDTA (pH 7,4), y se homogeneizó con un polytron (Kinematica, AG, Littau, Suiza) durante 10 segundos a 10000 rpm. Después de centrifugar durante 30 minutos a 4°C, se lavó la pílora del sedimento una vez con el mismo tampón, y una vez con tampón frío 20 mM HEPES-NaOH conteniendo 0,1 mM de EDTA (pH 7,4). El contenido de proteína se midió empleando el método Pierce (Socochim, Lausanne, Suiza), empleando albúmina de suero bovino estándar.

10 *Unión del [³H]-LY354740*

Después del descongelado, las membranas se resuspendieron en tampón 50 mM Tris-HCl frío, conteniendo 2 mM de MgCl₂ y 2 mM de CaCl₂ (pH 7) (tampón de unión). La concentración final de las membranas en los ensayos fue de 25 µg de proteína/ml. Se efectuaron experimentos de inhibición con membranas incubadas con 10 nM [³H]-LY354740 a temperatura ambiente, durante 1 hora, en presencia de varias concentraciones del compuesto que se está ensayando. Después de la incubación, se filtraron las membranas por 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 10 µM de DGC IV. Después de transferir los filtros a viales de plástico conteniendo 10 ml de líquido de centelleo Ultima-Gold (Packard, Zürich, Suiza), se midió la reactividad mediante centelleo líquido en un contador Tri-Carb 2500 TR (Packard, Zürich, Suiza).

Análisis de los datos

Las curvas de inhibición se ajustaron con una ecua-

ción logística de cuatro parámetros, que dio valores de K_1 , y coeficientes Hill.

EJEMPLOS

Procedimiento general A

- 5 Preparación de los ésteres terc.-butílicos del ácido (2-nitro-fenil)-carbámico, a partir de las 2-nitroanilinas ó 2-nitroacetanilidas

Método a (a partir de las 2-nitroanilinas): A una solución de difosgeno (4,1 ml, 34,1 mmoles) en EtOAc (40
10 ml) a 0°C, se añadió una solución de 2-nitroanilina (45,5 mmoles) en EtOAc (200-500 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas. El disolvente se eliminó al vacío obteniéndose un sólido de color pardo, el cual se trituró con hexano caliente (200 ml). El material sólido se
15 separó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida obteniéndose el 2-nitrofenilisocianato puro, en forma de un sólido de color amarillo. Este material se calentó a reflujo en una mezcla de exceso de terc.-BuOH en CH_2Cl_2 durante 2,5 horas. La eliminación del disolvente
20 proporcionó un sólido de color naranja que se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílica gel con hexano/EtOAc para dar el éster terc.-butílico del ácido (2-nitro-fenil)-carbámico, en forma de un sólido de color amarillo.

- 25 Método b (a partir de las 2-nitroanilinas): A una mezcla de 2-nitroanilina (142 mmoles) y carbonato de cesio (55,5 g, 170 mmoles) en 2-butanona (740 ml) se añadió gota a gota, una solución de Boc_2O (37,8 g, 173 mmoles) en 2-

butanona (170 ml), y la mezcla resultante se agitó de 50°C a 80°C hasta que la CCF indicó que la conversión era completa. El disolvente se eliminó al vacío, el residuo se trató con una mezcla de H₂O (240 ml) y MeOH (240 ml) y se
5 extrajo con hexano (3x500 ml). Las capas de hexano juntas, se lavaron con sal muera (200 ml) y todas las capas acuosas se reextrajeron con hexano (300 ml). Todas las capas de hexano juntas, se secaron con MgSO₄, se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío obteniéndose un sólido de
10 color naranja, el cual se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílica gel con hexano/EtOAc para dar el éster terc.-butilico del ácido (2-nitro-fenil)-carbámico, en forma de un sólido de color amarillo.

Método c (a partir de 2-nitroanilinas): A una solución de 2-nitroanilina (550 mmoles) y DMAP (1,22 g, 10
15 mmoles) en THF (1000 ml) a 23°C, se añadió gota a gota en el intervalo de 70 minutos, una solución de Boc₂O (246 g, 1128 mmoles) en THF (500 ml) y se continuó la agitación a 23°C durante 75 minutos. Se evaporó el total de la mezcla
20 hasta sequedad y se secó a HV obteniéndose un sólido de color pardo oscuro. Este material se disolvió en DCM (1100 ml), se enfrió a 0°C y se añadió TFA gota a gota (84 ml, 1100 moles). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas, se vertió en solución saturada de NaHCO₃ enfriada con hielo,
25 se extrajo con DCM, se lavó con sal muera y se secó con MgSO₄. La eliminación del disolvente al vacío proporcionó un sólido de color pardo oscuro que se recubrió sobre sílica gel y se purificó mediante cromatografía de columna

sobre silica gel con hexano/EtOAc para dar el éster terc.-butílico del ácido (2-nitro-fenil)-carbámico, en forma de un sólido de color amarillo.

Método d (a partir de 2-nitroacetanilidas): A una
5 solución de 2-nitroacetanilida (10 mmoles) y DMAP (122 mg, 1 mm) en THF (100 ml) a 23°C se añadió gota a gota en el intervalo de 15 minutos, una solución de Boc₂O (22,92 g, 105 mmoles) en THF (100 ml) y se continuó agitando a 23°C hasta que la CCF indicó que la conversión era completa. El
10 total de la mezcla se evaporó a sequedad y se secó a HV obteniéndose un sólido de color amarillo a pardo oscuro. Este material se disolvió en THF (200 ml) y se añadió gota a gota NH₄OH al 25% (77 ml, 500 mmoles). La mezcla se agitó a 23°C hasta que la CCF indicó que la conversión era
15 completa, se vertió en solución 1N de HCl, se extrajo con EtOAc, se lavó la capa orgánica con solución saturada de NaHCO₃ y sal muera, se secó con MgSO₄. La eliminación del disolvente al vacío proporcionó un sólido de color amarillo a pardo, por lo general lo suficientemente puro para
20 una posterior transformación o -en caso necesario- se recubrió sobre silica gel y se purificó mediante cromatografía de columna sobre silica gel con hexano/EtOAc para dar el éster terc.-butílico del ácido (2-nitro-fenil)-carbámico, en forma de un sólido de color amarillo.

25 Ejemplo A1

Ester terc.-butílico del ácido (5-fluor-2-nitro-4-trifluormetil-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó mediante el com-

puesto di-Boc a partir de la 5-fluor-2-nitro-4-trifluormetil-fenilamina [preparada a partir del 4-amino-2-fluorbenzotrifluoruro comercialmente adquirible, mediante: i) acetilación con Ac₂O en tolueno a 23°C; ii) nitración con
5 ácido nítrico 100% a 10-23°C; iii) desacetilación con NaOH 2N en THF a 50°C] (5,21 g, 23,2 mmoles) y Boc₂O (10,63 g, 48,7 mmoles), seguido por un tratamiento con 2 eq. de TFA en CH₂Cl₂ de acuerdo con el procedimiento general A (método c). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color
10 amarillo claro (6,33 g, 84%).

EM (ISN) 323 [(M-H)⁻]; PF 104°C

Ejemplo A2

Ester terc.-butílico del ácido (2-nitro-4-pirrol-1-il-fenil)-carbámico

15 El compuesto del título se preparó mediante el compuesto di-Boc a partir del 2-nitro-4-pirrol-1-il-fenilamina (ejemplo F1) (13,5 g, 66,4 mmoles) y Boc₂O (30,45 g, 139 mmoles), seguido por un tratamiento con 2 eq. de TFA en CH₂Cl₂ de acuerdo con el procedimiento general A (método
20 c). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (16,0, 79%).

EM (ISN) 303 [(M-H)⁻].

Ejemplo A3

Ester terc.-butílico del ácido [5-(2-metoxi-etoxi)-2-nitro-4-pirrol-1-il-fenil]-carbámico

25 El compuesto del título se preparó a partir de la 5-(2-metoxi-etoxi)-2-nitro-4-pirrol-1-il-fenilamina (ejemplo D1) (711 mg, 2,6 mmoles), Cs₂CO₃ (1,75 g, 5,4 mmoles) y

Boc₂O (1,12 g, 5,1 mmoles) en 2-butanona (20 ml) a 80°C durante 3,5 horas de acuerdo con el procedimiento general A (método b). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (865 mg, 89%).

5 EM (ISN) 376 [(M-H)⁺]; PF 89-91°C.

Ejemplo A4

Ester terc.-butílico del ácido (5-metoxi-2-nitro-4-pirrol-1-il-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó mediante el compuesto di-Boc a partir de la 5-metoxi-2-nitro-4-pirrol-1-il-fenilamina (ejemplo D2) (5,77 g, 24,7 mmoles) y Boc₂O (11,1 g, 51 mmoles), seguido por un tratamiento con 2 eq. de TFA en CH₂Cl₂ de acuerdo con el procedimiento general A (método c). El producto se obtuvo en forma de un sólido de
10 color amarillo (5,56 g, 66%).
15

EM (ISN) 332 [(M-H)⁺].

Ejemplo A5

Ester terc.-butílico del ácido [4-(2-terc.-butilpirrol-1-il)-5-metoxi-2-nitro-fenil]-carbámico

20 El compuesto se obtuvo como producto secundario en la preparación del ejemplo A4, en forma de un sólido de color amarillo (534 mg, 5,5%).

EM (ISN) 388 [(M-H)⁺].

Ejemplo A6

25 Ester terc.-butílico del ácido (5-cianometil-4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó mediante el isocianato a partir del (5-amino-2-yodo-4-nitro-fenil)-aceto-

nitrido [preparado a partir del 5-cloro-2-nitro-fenilamina mediante: i.) yodación con ICl/NaOAc en HOAc a 60°C; ii.) reacción con cianoacetato de etilo y KOBu^t en DMSO a 100°C durante 2 horas; iii.) descarboxilación con LiCl/H₂O en DMSO a 120°C durante 2,5 horas] (5,15 g, 17 mmoles) y difosgeno (2,05 ml, 17 mmoles) en EtOAc (150 ml), seguido por un tratamiento con terc.-BuOH (25 ml) en CH₂Cl₂ (25 ml) de acuerdo con el procedimiento general A (método a). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (4,00 g).

EM (ISN) 402 [(M-H)⁻]; PF 124-126°C.

Ejemplo A7

(Ester terc.-butilico del ácido (5-metoxi-2-nitro-4-trifluormetil-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó mediante el compuesto di-Boc a partir del 5-metoxi-2-nitro-4-trifluormetil-fenilamina (ejemplo D3) (4,14 g, 17,5 mmoles) y Boc₂O (8,04 g, 36,8 mmoles), seguido por un tratamiento con 2 eq. de TFA en CH₂Cl₂ de acuerdo con el procedimiento general A (método c). Se obtiene en forma de un sólido de color amarillo (5,86 g).

EM (ISN) 335 [(M-H)⁻]; PF 68°C.

Ejemplo A8

(Ester terc.-butilico del ácido (5-fluor-2-nitro-4-trifluormetil-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó mediante el compuesto di-Boc a partir del 5-fluor-2-nitro-4-trifluormetil-fenilamina [preparado a partir del 3-fluor-4-(tri-

fluormetil)-anilina [CAS-n° 69411-68-3] mediante la siguiente secuencia: i.) acetilación con Ac₂O en tolueno a 23°C; ii.) nitración con HNO₃ al 100% a 10-23°C durante 45 minutos; iii.) desacetilación con NaOH 2N en THF a 50°C durante 6 horas] (5,21 g, 23,2 mmoles) y Boc₂O (10,63 g, 48,7 mmoles), seguido por un tratamiento con 2 eq. de TFA en CH₂Cl₂ de acuerdo con el procedimiento general A (método c). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (6,33 g).

10 EM (ISN) 323 [(M-H)⁻]; PF 104°C.

Ejemplo A9

(Ester terc.-butílico del ácido (5-etoxi-2-nitro-4-trifluormetil-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó mediante el compuesto di-Boc a partir del 5-etoxi-2-nitro-4-trifluormetil-fenilamina (ejemplo D4) (4,16 g, 16,6 mmoles) y Boc₂O (7,62 g, 34,9 mmoles), seguido por un tratamiento con 2 eq. de TFA en CH₂Cl₂ de acuerdo con el procedimiento general A (método c). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (5,54 g).

20 EM (ISN) 349 [(M-H)⁻]; PF 67°C.

Ejemplo A10

(Ester terc.-butílico del ácido (4-ciano-5-fluor-2-nitro-fenil)-carbámico

25 El compuesto del título se preparó mediante el compuesto di-Boc a partir del 4-ciano-5-fluor-2-nitroanilina (24,9 g, 137 mmoles) [Ohmori y col., J. Med. Chem. 1994, 37, 467-475] y Boc₂O (61,5 g, 282 mmoles), seguido por un

98
92

tratamiento con 2 eq. de TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general A (método c). El producto se obtuvo mediante cromatografía de columna /hexano/acetato de etilo 4:1) en forma de un sólido de color amarillo claro (14,5 g, 39%).

EM (ISN) 280,1 [(M-H)⁻].

Ejemplo A11

(Ester terc.-butílico del ácido (5-cloro-2-nitro-4-trifluormetil-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó vía el compuesto di-Boc a partir del 5-cloro-2-nitro-4-trifluormetil-fenil-amina [CAS-n° 35375-74-7] (22,61 g, 94 mmoles), comercialmente adquirible, y Boc_2O (42,06 g, 193 mmoles), seguido por un tratamiento con 2 eq. de TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general A (método c). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (31,82 g, 99%).

EM (ISN) 339,1 [(M-H)⁻] y 341 [(M+2-H)⁻]; PF 113-115°C.

Procedimiento general B:

Preparación de los ésteres terc.-butílico del ácido (2-nitro-fenil)-carbámico 5-N-substituido

El éster terc.-butílico del ácido (5-cloro ó -fluor-2-nitro-fenil)-carbámico, se agitó con la amina deseada opcionalmente con DMSO, DMF, DMA, NMP ó THF y/o DIPEA ó Et_3N a temperaturas de 23°C a 130°C hasta que la CCF indicó la completa desaparición del cloruro o fluoruro. La reacción se enfrió a 23°C, se vertió en agua-hielo, el precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó al

vacío. En los casos en que el producto no precipitó, se extrajo la mezcla con EtOAc, se lavó con agua y sal muera, y se secó con Na_2CO_3 . La filtración y eliminación del disolvente al vacío proporcionó un producto crudo, el cual
5 se purificó -en caso necesario- mediante cromatografía de columna sobre sílica gel con hexano/EtOAc para dar el compuesto del título puro.

Ejemplo B1

10 Ester terc.-butílico del ácido (5-morfolin-4-il-2-nitro-4-trifluormetil-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butílico del ácido (5-fluor-2-nitro-4-trifluormetil-fenil)-carbámico (ejemplo A1) (1,62 g 5,0 mmoles) y morfolina (2,18 ml, 25,0 mmoles) en DMSO (10 ml) a 23°C de
15 acuerdo con el procedimiento general B. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (1,83 g).

EM (ISN) 390 [(M-H)⁻]; PF 75°C.

Ejemplo B2

20 Ester terc.-butílico del ácido (2-amino-5-tiomorfolin-4-il-4-trifluormetil-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butílico del ácido (5-fluor-2-nitro-4-trifluormetil-fenil)-carbámico (ejemplo A1) (2,9 g 8,94 mmoles), Et_3N (5,6 ml, 40,23 mmoles) y tiomorfolina (2,6 ml, 26,82 mmoles), se agitó en DMSO (36 ml) a 23°C, de acuerdo con el
25 procedimiento general B. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (3,6 g).

EM (ISN) 406,4 [(M-H)⁻]; PF 97-99°C.

Ejemplo B3

Ester terc.-butílico del ácido (4-ciano-5-morfolin-4-il-2-nitro-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir del éster
5 terc.-butílico del ácido (4-ciano-5-fluor-2-nitro-fenil)-
carbámico (ejemplo A10) (4,67 g 16,6 mmoles), y morfolina
(7,21 ml, 82,8 mmoles), en DMSO (30 ml) a TA de acuerdo
con el procedimiento general B. El producto se obtuvo en
forma de un sólido de color amarillo (5,01 g, 87%).

10 EM (ISP) 349,4 [(M+H)⁺].

Ejemplo B4

Ester terc.-butílico del ácido (4-ciano-2-nitro-5-tiomorfolin-4-il-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir del éster
15 terc.-butílico del ácido (4-ciano-5-fluor-2-nitro-fenil)-
carbámico (ejemplo A10) (2,00 g 7,11 mmoles), y tiomorfo-
lina (3,38 ml, 35,6 mmoles), en DMSO (30 ml) a TA de
acuerdo con el procedimiento general C. El producto se ob-
tuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (2,20
20 g, 85%).

EM (ISP) 363,1 [(M-H)⁻].

Ejemplo B5

Ester terc.-butílico del ácido (5-metilo-2-nitro-4-trifluormetil-fenil)-carbámico

25 A una suspensión del éster terc.-butílico del ácido
(5-cloro-2-nitro-4-trifluormetil-fenil)-carbámico (ejemplo
A11) (5,00 g, 14,7 mmoles), y tetrakis(trifenilfosfina)-
paladio en dioxano/agua (9,1; 50 ml) se añadió a TA trime-

tilboroxina (2,04 ml, 14,7 mmoles). La mezcla de reacción se agitó en condiciones de reflujo durante 15 horas, se filtró, se evaporó y se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílica gel (hexano/acetato de etilo 9:1) obteniéndose un sólido de color amarillo claro (3,25 g, 69%).

EM (ISP) 319,2 [(M-H)⁻].

Procedimiento general C:

Preparación de los ésteres terc.-butílico del ácido (2-nitro-fenil)-carbámico 5-S-substituidos:

A una solución del tiol (2,2 mmoles) en DMF se añadió solución de NaOMe (5,4 M en MeOH, 0,41 ml, 2,2 mmoles), seguido del éster terc.-butílico del ácido (5-cloro ó fluor-2-nitro-fenil)-carbámico (2,0 mmoles) y se continuó la agitación a 23°C hasta que la CCF indicó la completa desaparición del cloruro o fluoruro. Se vertió en ácido cítrico al 5% enfriado con hielo, se extrajo con EtOAc, se lavó con solución saturada de NaHCO₃, sal muera, se secó con MgSO₄. La eliminación del disolvente proporcionó un aceite de color naranja, el cual se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílica gel con hexano/EtOAc para dar el compuesto del título, puro.

Procedimiento general D:

Preparación de 2-nitro-fenilaminas 5-O-substituidas:

A una suspensión de KOH (85%, 3,62-7,96 g, 55-121 mmoles) en DMSO (50 ml) se añadió el alcohol (125-500 mmoles) y la mezcla se agitó a 23°C hasta que todo el KOH se hubo disuelto. La 5-cloro- ó -fluor-2-nitro-fenilamina (50

mmoles) se añadió en pequeñas porciones y la solución transparente de color rojo oscuro resultante, se agitó a 23-60°C hasta que la CCF indicó la completa desaparición del cloruro o fluoruro. Se vertió sobre HCl 1N enfriado con hielo ó solución saturada de NH₄Cl enfriada con hielo, el precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío. En los casos en que el producto no precipitó, la mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con HCl 1N ó solución saturada de NH₄Cl y sal muera, se secó con MgSO₄. La eliminación del disolvente proporcionó un sólido de color rojo oscuro, el cual -en caso necesario - se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílica gel con hexano/EtOAc para dar el compuesto del título, puro.

Ejemplo D1

15 5-(2-metoxi-etoxi)-2-nitro-4-pirrol-1-il-fenilamina

El compuesto del título se preparó a partir de la 5-cloro-2-nitro-4-pirrol-1-il-fenilamina (ejemplo F3) (1,01 g, 4 mmoles), 2-metoxietanol (1,58 ml, 20 mmoles) y KOH (316 mg, 4,8 mmoles) en DMSO (5 ml) de acuerdo con el procedimiento general E. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color naranja (870 mg).

EM (ISN) 276 [(M-H)⁻]; PF 115-118°C.

Ejemplo D2

5-metoxi-2-nitro-4-pirrol-1-il-fenilamina

25 El compuesto del título se preparó a partir de la 5-cloro-2-nitro-4-pirrol-1-il-fenilamina (ejemplo F3) (5,94 g, 25 mmoles), metanol (25 ml) y KOH (1,98 g, 30 mmoles) en DMSO (25 ml) de acuerdo con el procedimiento general E.

El producto se obtuvo en forma de un sólido de color naranja (5,88 g).

EM (ISP) 234 [(M+H)⁺].

Ejemplo D3

5 5-metoxi-2-nitro-4-trifluormetil-fenilamina

El compuesto del título se preparó a partir de la 5-cloro-2-nitro-4-trifluormetil-fenilamina [CAS-n° 35375-74-7] (4,61 g, 19,2 mmoles), y KOH (2,78 g, 42,2 mmoles) en MeOH (20 ml) y DMSO (40 ml) de acuerdo con el procedimiento general E. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. (4,18 g).

EM (ISN) 235 [(M-H)⁻]; PF 56°C.

Ejemplo D4

5-etoxi-2-nitro-4-trifluormetil-fenilamina

15 El compuesto del título se preparó a partir de la 5-cloro-2-nitro-4-trifluormetil-fenilamina [CAS-n° 35375-74-7] (7,06 g, 29,3 mmoles), y KOH (4,26 g, 64,6 mmoles) en EtOH (30 ml) y DMSO (60 ml) de acuerdo con el procedimiento general E. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. (4,20 g).

EM (ISN) 249 [(M-H)⁻]; PF 95°C.

Procedimiento general E:

Preparación de las 2-nitro-5-pirrol-1-il-fenilaminas

25 Método a: Una solución de 5-cloro- ó -fluor-2-nitro-fenilamina (10 mmoles), pirrol (40 mmoles) y KOH (85% p/p, 990 mg, 15 mmoles) en DMSO (8,6 ml), se agitó a 80°C en atmósfera de argón hasta que la CCF indicó la completa conversión del cloruro o fluoruro (ver *J. Med. Chem*, 1994,

37, 467]. Se vertió en HCl 1N enfriado con hielo ó solución saturada de NH₄Cl enfriada con hielo, el precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío. En los casos en que el producto no precipitó, la
5 mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con HCl 1N ó solución saturada de NH₄Cl y sal muera, se secó con MgSO₄. La eliminación del disolvente proporcionó un sólido de color rojo oscuro, el cual -en caso necesario- se purificó mediante cromatografía de columna sobre silica gel con hexa-
10 no/EtOAc para dar el compuesto del título, puro.

Método b: A una solución de pirrol (10 mmoles) en DMF (20 ml) a 0°C, se añadió NaH (60% en aceite mineral, 480 mg, 12 mmoles) en 3 porciones, seguido de 5-cloro- ó fluor-2-nitroanilina (10 mmoles). La mezcla se calentó a
15 150°C en atmósfera de argón hasta que la CCF indicó la completa conversión del cloruro o fluoruro [ver *J. Med. Chem.* 1992, 35, 4455]. Se vertió en HCl 1N enfriado con hielo ó solución saturada de NH₄Cl enfriada con hielo, el precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y
20 se secó al vacío. En los casos en que el producto no precipitó, la mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con HCl 1N ó solución saturada de NH₄Cl y sal muera, se secó con MgSO₄. La eliminación del disolvente proporcionó un sólido de color rojo oscuro, el cual -en caso necesario- se purificó mediante cromatografía de columna sobre silica gel
25 con hexano/EtOAc para dar el compuesto del título, puro.

Ejemplo E1

2-nitro-5-pirrol-1-il-fenilamina

El compuesto del título se preparó a partir de la 5-cloro-2-nitroanilina (1,73 g, 10 mmoles), pirrol (2,8 ml, 40 mmoles) y KOH (85%, 990 mg, 15 mmoles) en DMSO (8,6 ml), a 80°C durante 24 horas de acuerdo con el procedimiento general E (método a). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color pardo oscuro (1,52 g).

EM (EI) 203 (M^+); PE > 250°C (descomp.).

Ejemplo E2

10 1-(3-amino-4-nitro-fenil)-4-(2-cloro-fenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de la 5-cloro-2-nitroanilina, 4-(o-clorofenil)-pirrol-3-carbonitrilo [CAS-n° 74738-15-1] y NaH en DMF a 150°C durante 3 horas de acuerdo con el procedimiento general E (método b). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo-pardo (218 mg).

EM (ISN) 337 [$(M-H)^+$] y 339 [$(M+2-H)^+$]; PE 267-270°C (descomp.).

Ejemplo E3

20 1-(3-amino-4-nitro-fenil)-4-fenil-1H-pirrol-3-carbonitrilo

Se preparó a partir de la 5-cloro-2-nitroanilina, 4-fenil-pirrol-3-carbonitrilo [CAS n° 40167-37-1] y NaH en DMF a 150°C durante 3 horas de acuerdo con el procedimiento general E (método b). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color rojo oscuro (168 mg).

EM (ISN) 303 [$(M-H^+)$]; PE 193-194°C.

Procedimiento general F:

Preparación de las 2-nitro-4-(pirrol-1-il)-fenilami-
nas ó N-[5-pirrol-1-il]-2-nitro-fenil]-acetamidas mediante
condensación de las 2-nitro-1,4-fenilendiaminas ó N-[5-
5 amino-2-nitro-fenil]-acetamidas con 2,5-dimetoxitetrahi-
drofuranos [ver *J. Heterocycl. Chem.* 1988, 25, 1003-1005]:

Una mezcla de 2-nitro-1,4-fenilendiamina ó N-[5-amino-2-nitro-fenil]-acetamida (25 mmoles), 2,5-dimetoxitetrahidrofurano (26-32,5 mmoles) en HOAc (7-150 ml) se agi-
10 tó a 60-120°C hasta que la CCF indicó la completa conver-
sión de la amina. Después de enfriar a 23°C, la mezcla se
vertió sobre sal muera (500 ml) y se extrajo con EtOAc
(3x200 ml). Las capas orgánicas juntas, se lavaron con sal
muera (300 ml) y se secaron con MgSO₄. La eliminación del
15 disolvente proporcionó un residuo de color pardo, el cual
se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílica
gel con ciclohexano/EtOAc para dar el compuesto del título.

Las reacciones de hidrólisis ácida o básica de las N-
[5-(pirrol-1-il)-2-nitro-fenil]-acetamidas para producir
20 las 2-nitro-5-(pirrol-1-il)-fenilaminas están descritas
con los ejemplos específicos.

Ejemplo F12-nitro-4-pirrol-1-il-fenilamina

El compuesto del título se preparó a partir del 2-
25 nitro-1,4-fenilendiamina (20 g, 131 mmoles), 2,5-dimetoxi-
tetrahidrofurano (18,3 ml, 135 mmoles) en HOAc (37 ml) a
95°C durante 3 horas de acuerdo con el procedimiento gene-
ral F. El producto se obtuvo en forma de un sólido de co-

lor rojo (13,5 g).

EM (EI) 203 (M^+).

Ejemplo F2

4-yodo-2-nitro-5-pirrol-1-il-fenilamina

5 El compuesto del título se preparó a partir de la N-(5-amino-4-yodo-2-nitro-fenil)-acetamida (228 mg, 0,71 mmoles), preparada a partir de la 5-cloro-2-nitroanilina comercialmente adquirible, mediante la siguiente secuencia: i.) yodación con monocloruro de yodo, NaOAc en HOAc
10 de acuerdo con Wilson, J.Gerald; Hunt, Frederick C. Aust. *J. Chem.* 1983, 36, 2317-25; ii.) sustitución aromática nucleofílica con NaN_3 en DMSO a 80°C durante 15 horas; iii.) acetilación con AcCl en HOAc a 120°C durante 2 horas de acuerdo con *Eur. J. Med. Chem.* 1988, 23, 553; iv.) reducción de Staudinger con PPh_3/H_2O en THF a 23°C durante 1
15 hora] y 2,5-dimetoxitetrahidrofurano (0,14 ml, 1,08 mmoles) en HOAc (10 ml) a 95°C durante 2 horas de acuerdo con el procedimiento general F. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (221 mg). La desacetilación
20 de este material (371 mg, 1,0 mmoles) se efectuó agitando con NaOH 1N (2,0 ml, 2,0 mmoles) en THF (3,4 ml) a 60°C durante 21 horas. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (312 mg).

EM (ISN) 328 [$(M-H)^+$]; PE 150°C.

25

Ejemplo F3

5-cloro-2-nitro-4-pirrol-1-il-fenilamina

El compuesto del título se preparó a partir del 5-cloro-2-nitro-1,4-fenilendiamina [CAS-n° 26196-45-2] (4,69

g, 25 mmoles), 2,5-dimetoxitetrahydrofurano (4,2 ml, 32,5 mmoles) en HOAc (150 ml) a 95°C durante 2 horas de acuerdo con el procedimiento general F. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color rojo (4,10 g).

5 EM (ISN) 236 (M⁺) y 238 [(M+2-H)⁻].

Ejemplo F4

1-(3-amino-4-nitro-fenil)-1H-pirrol-3-carbaldehido

El compuesto del título se preparó a partir de la 4-nitro-3-fenilendiamina y el 2,5-dimetoxi-3-tetrahydrofuran-carboxaldehido [CAS n° 50634-05-4] en HOAc/tolueno a 95°C durante 3 horas de acuerdo con el procedimiento general F. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color naranja-pardo (80 mg).

EM (EI) 231 (M⁺).

15

Ejemplo F5

[1-(3-amino-4-nitro-fenil)-1H-pirrol-3-il]-metanol

El compuesto del título se preparó a partir del 1-(3-amino-4-nitro-fenil)-1H-pirrol-3-carbaldehido (ejemplo F4) por reducción con 2 eq. de NaBH₄ en EtOH a 23°C durante 30 minutos. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (20 mg).

EM (EI) 233 (M⁺).

Ejemplo F6

2-nitro-5-(3-fenil-pirrol-1-il)-fenilamina

25 El compuesto del título se preparó a partir de la N-(5-amino-2-nitro-fenil)-acetamida [preparada a partir del 5-cloro-2-nitroanilina comercialmente disponible, mediante la siguiente secuencia: i.) sustitución aromática nucleo-

fillica con NaN_3 en DMSO a 80°C durante 15 horas; ii.) acetilación con AcCl en HOAc a 120°C durante 2 horas de acuerdo con *Eur. J. Med. Chem.* 1988, 23, 553; iii.) reducción de Staudinger con $\text{PPh}_3/\text{H}_2\text{O}$ en THF a 23°C durante 1 hora] y 2,5-dimetoxi-3-fenil-tetrahydro-furano [CAS n° 207119-66-2] en HOAc a 60°C durante 2 días de acuerdo con el procedimiento general F. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (414 mg). La desacetilación de este material se efectuó agitando con HCl 25% en THF a 80°C durante 90 minutos. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (179 mg).

EM (ISN) 278 [(M-H)⁺].

Ejemplo F7

5-(3-metoximetil-pirrol-1-il)-2-nitro-fenilamina

El compuesto del título se preparó a partir de la N-(5-amino-2-nitro-fenil)-acetamida [preparada a partir del 5-cloro-2-nitroanilina comercialmente disponible, como se ha descrito en el ejemplo F6] y 2,5-dimetoxi-2-metoximetil-tetrahydro-furano [preparado a partir del (2,5-dimetoxi-tetrahydro-furan-3-il)-metanol [CAS n° 207119-66-2] mediante metilación con 2,1 eq. de NaH (95%) y 5,5 eq. de MeI en Et_2O a 0°C durante 2 horas] en HOAc a 60°C durante 18 horas de acuerdo con el procedimiento general F. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (86 mg). La desacetilación de este material se efectuó agitando con 2 eq. de solución de NaOH 2N en 1,4-dioxano a 60°C durante 2 horas. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (69 mg).

EM (ISN) 246 [(M-H)⁻].

Ejemplo F8

5-(2-metoximetil-pirrol-1-il)-2-nitro-fenilamina

El compuesto del título se preparó a partir de la N-
5 (5-amino-2-nitro-fenil)-acetamida [preparada a partir del
5-cloro-2-nitroanilina comercialmente disponible, como se
ha descrito en el ejemplo F6] y 2,5-dimetoxi-2-metoxime-
til-tetrahidro-furano [CAS n° 98560-90-8] en HOAc a 60°C
durante 2 horas de acuerdo con el procedimiento general F.
10 El producto se obtuvo en forma de un sólido de color pardo
claro (620 mg). La desacetilación de este material se
efectuó agitando con 2 eq. de solución de NaOH 2N en 1,4-
dioxano a 60°C durante 21 horas. El producto se obtuvo en
forma de un sólido de color amarillo (511 mg).

15 EM (ISN) 246 [(M-H)⁻].

Ejemplo F9

Ester metílico del ácido 1-(3-amino-4-nitro-fenil)-
1H-pirrol-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de la N-
20 (5-amino-2-nitro-fenil)-acetamida [preparada a partir del
5-cloro-2-nitroanilina comercialmente disponible, como se
ha descrito en el ejemplo F6] y el éster metílico del áci-
do 2,5-dimetoxi-tetrahidro-furan-2-carboxílico [CAS n°
39658-49-6] en HOAc a 60°C durante 2 horas de acuerdo con
25 el procedimiento general F. El producto se obtuvo en forma
de un sólido de color amarillo claro (757 mg). La desace-
tilación de este material se efectuó agitando con 10 eq.
de solución de NaOMe en MeOH a 23°C durante 1 hora. El

producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (594 mg).

EM (ISN) 260 [(M-H)⁺]; PF 156-158°C.

Procedimiento general G

- 5 Preparación de los ésteres terc.-butílicos del ácido (5-hidroxí-2-nítro-fenil)-carbámico, mediante la desalilación de los ésteres terc.-butílicos del ácido (5-alíloxi-2-nítro-fenil)-carbámico:

Método a: Una mezcla del éster butílico del ácido
10 (5-alíloxi-2-nítro-fenil)-carbámico, (PPh₃)₃RhCl (5 moles%) y DABCO (20 moles%) en EtOH se calentó a reflujo durante 2,5 horas de acuerdo con *J. Org. Chem.* 1973, 38, 3224. Se añadió 5% de ácido cítrico, se agitó a 23°C durante 15 minutos, se extrajo con EtOAc, se lavó con sal muera, y se
15 secó con MgSO₄. La eliminación del disolvente proporcionó un sólido de color naranja, el cual se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílica gel con hexano/EtOAc para dar el compuesto del título.

Método b: Este método se emplea también para la de-
20 salilación de los alilésteres.

Una mezcla del éster terc.-butílico del ácido (5-alíloxi-2-nítro-fenil)-carbámico ó aliléster (10 mmoles) y (PPh₃)₄Pd (116 mg, 1 mol%) en THF (50 ml), se desgasificó durante 10 minutos. A continuación, se añadió morfolina
25 (8,71 ml, 100 mmoles), y la mezcla se agitó de 0°C a 23°C hasta que la CCF indicó la completa conversión del compuesto de alilo (puede añadirse más (PPh₃)₄Pd en porciones de 0,5 moles% en intervalos de 24 horas para lograr una com-

pleta conversión). Se diluyó con EtOAc, se lavó con ácido cítrico 5% ó HCl 1M y sal muera, y se secó con MgSO₄. La eliminación del disolvente al vacío proporcionó un sólido el cual -en caso necesario- se purificó mediante cromatografía de columna sobre silica gel con hexano/EtOAc para dar el compuesto del título.

Procedimiento general H:

Preparación de los ésteres terc.-butílicos del ácido 5-O-substituido-(2-nitro-fenil)-carbámico a partir de los ésteres terc.-butílicos del ácido (5-hidroxi-2-nitro-fenil)-carbámico;

Una mezcla del éster terc.-butílico del ácido (5-hidroxi-2-nitro-fenil)-carbámico (10 mmoles), KHCO₃ (1,30 g, 13 mmoles)) y el agente alquilante apropiado (20 mmoles), se agitaron en DMF (20 ml) de 23 a 60°C hasta que la CCF indicó que la conversión era completa. La dilución con EtOAc fue seguida por un tratamiento acuoso con ácido cítrico al 5%, solución saturada de NaHCO₃, sal muera y secado con MgSO₄. La eliminación del disolvente proporcionó un material crudo el cual se purificó mediante cromatografía de columna sobre silica gel con hexano/EtOAc para dar el compuesto del título.

Procedimiento general I:

Preparación de los ésteres metílicos del ácido (5-terc.-butoxicarbonilamino-4-nitro-fenil)-acético y ésteres terc.-butílicos del ácido (5-cianometil-4-yodo-2-nitro-fenil)-carbámico:

Paso a: Substitución aromática nucleofílica con éster-

res malónicos.

A una solución de KOBut (0,56 g, 5,02 mmoles) en DMSO (3 ml), se añadió malonato de dimetilo (0,58 ml, 5,02 mmoles) o cianoacetato de etilo (0,54 ml, 5,02 mmoles) seguido por el éster terc.-butílico del ácido (5-cloro- ó -fluor- 2-nitro-fenil)-carbámico (2,51 mmoles) y la solución transparente de color rojo oscuro resultante, se agitó a 100°C hasta que la CCF indicó la completa desaparición del cloruro o fluoruro [ver *Org. Prep. Proc. Int.* 1990, 22, 636-638]. Se vertió en ácido cítrico al 5% enfriado con hielo (100 ml), se extrajo con EtOAc (2x100 ml), se lavó con sal muera, y se secó con MgSO₄. La eliminación del disolvente proporcionó un aceite de color amarillo el cual se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílica gel con hexano/EtOAc para dar el compuesto puro del título en forma de una goma de color amarillo.

Paso b: Reacción de descarboxilación

Una mezcla del anterior éster metílico del ácido 2-(5-terc.-butoxicarbonilamino-4-nitro-fenil)-malónico (6,76 mmoles), LiCl (573 mg, 13,52 mmoles) y H₂O (0,122 ml, 6,76 mmoles) en DMSO (46 ml) se agitó de 100°C a 120°C hasta que la CCF indicó la completa descarboxilación [ver *Synthesis*, 1993, 51]. Se vertió en agua-hielo, se extrajo dos veces con EtOAc, se lavó con sal muera, y se secó con MgSO₄. La eliminación del disolvente proporcionó un aceite de color amarillo el cual se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílica gel con hexano/EtOAc para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color

amarillo.

Procedimiento general J:

Preparación de los ésteres terc.-butílicos del ácido
(2-amino-fenil)-carbámico mediante la reducción de los és-
5 terres terc.-butílicos del ácido (2-nitro-fenil)-carbámico

Método a: Hidrogenación catalítica

Una mezcla del compuesto nitro (1,0 mmoles) en MeOH ó
EtOH y THF (1:1 aproximadamente 20 ml) y paladio 5-10% so-
bre carbón (20 mg) o níquel Raney (20 mg), se agitó vigo-
10 rosamente a 23°C en atmósfera de hidrógeno hasta que la
CCF indicó que la conversión era completa. El catalizador
se separó por filtración, se lavó a fondo con MeOH ó EtOH
y THF (1:1), el disolvente se eliminó al vacío para dar el
compuesto del título, el cual fue en general lo suficien-
15. temente puro para las transformaciones posteriores.

Método b: Reducción con $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Una mezcla del compuesto nitro (1,0 mmoles) y
 $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5,0 mmoles) se agitó bien en EtOH (30 ml) a 70-
80°C ó bien alternativamente en piridina (3 ml) y DMF (12
20 ml) a 23°C en atmósfera de argón, hasta que la CCF indicó
que la conversión era completa [ver Tetr. Lett. 1984, 25,
839]. La mezcla de reacción se ajustó a pH 8 mediante la
adición de solución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con
EtOAc (2x100 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron
25 con sal muera y se secaron con Na_2SO_4 . La eliminación del
disolvente proporcionó un sólido de color amarillo, el cual
-en caso necesario- se purificó mediante cromatografía de
columna sobre sílica gel.

Método c: Reducción con Zn y NH_4Cl

A una mezcla del compuesto nitro (1,0 mmoles) en EtOH/THF/solución saturada de NH_4Cl (1:1:1, 30 ml) se añadió polvo de zinc (3,0 mmoles), y la mezcla se agitó a 70°C en atmósfera de argón hasta que la CCF indicó que la conversión era completa. A continuación se efectuó un tratamiento acuoso como se ha descrito en el método b.

Método d: Reducción con Fe y HOAc

A una mezcla del compuesto nitro (1,0 mmoles) en THF/ H_2O (4:1, 10-50 ml) se añadió Fe en polvo (6,0 mmoles), seguido de HOAc (10-12 gotas), y la mezcla se agitó a 70°C en atmósfera de argón hasta que la CCF indicó que la conversión era completa. A continuación se efectuó un tratamiento acuoso como se ha descrito en el método b.

15 Ejemplo J1

Ester terc.-butílico del ácido (2-amino-5-morfolin-4-il-4-trifluormetil-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butílico del ácido (5-morfolin-4-il-2-nitro-4-trifluormetil-fenil)-carbámico (ejemplo B1) mediante la hidrogenación con Pd 10%/C de acuerdo con el procedimiento general J (método a). El producto se obtuvo en forma de una sustancia amorfa de color rojo (1,72 g).

EM (ISP) 362 [(M+H)⁺].

25 Ejemplo J2

Ester terc.-butílico del ácido (2-amino-4-pirrol-1-il-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir del éster

terc.-butilico del ácido (2-nitro-4-pirrol-1-il-fenil)-
carbámico (ejemplo A2) mediante la hidrogenación con Pd
5% / C de acuerdo con el procedimiento general J (método a).
El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blan-
co (9,06 g).

EM (ISP) 274 [(M+H)⁺].

Ejemplo J3

Ester terc.-butilico del ácido [2-amino-5-(2-metoxi-
etoxi)-4-pirrol-1-il-fenil]-carbámico

10 El compuesto del título se preparó a partir del éster
terc.-butilico del ácido [5-(2-metoxi-etoxi)-2-nitro-4-
pirrol-1-il-fenil]-carbámico (ejemplo A3) mediante la hi-
drogenación con níquel Raney de acuerdo con el procedi-
miento general J (método a). El producto se obtuvo en for-
ma de un sólido de color naranja (196 mg).

EM (ISP) 348 [(M+H)⁺]; PF 117-119°C.

Ejemplo J4

Ester terc.-butilico del ácido (2-amino-5-metoxi-4-
pirrol-1-il-fenil)-carbámico

20 El compuesto del título se preparó a partir del éster
terc.-butilico del ácido (5-metoxi-2-nitro-4-pirrol-1-il-
fenil)-carbámico (ejemplo A4) (5,52 g, 16,6 mmoles) me-
diante la hidrogenación con Pd 10% / C de acuerdo con el
procedimiento general J (método a). El producto se obtuvo
25 en forma de un sólido de color rosa claro (4,1 g).

EM (ISP) 304 [(M+H)⁺]; PF 134°C.

Ejemplo J5

Ester terc.-butilico del ácido [2-amino-4-(2-terc.-

194
111

butil-pirrol-1-il)-5-metoxi-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butílico del ácido [4-(2-terc.-butil-pirrol-1-il)-5-metoxi-2-nitro-fenil]-carbámico (ejemplo A5) (513 mg, 1,32
5 mmoles) mediante la hidrogenación con Pd 10%/C de acuerdo con el procedimiento general J (método a). El producto se obtuvo en forma de una goma de color pardo claro (110 mg).

EM (ISP) 360 [(M+H)⁺].

Ejemplo J6

10 Ester terc.-butílico del ácido (2-amino-5-cianometil-4-yodo-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butílico del ácido (5-morfolin-4-il-2-nitro-4-trifluormetilfenil)-carbámico (ejemplo B1) (1,33 g, 3,3 mmo-
15 les) mediante reducción con SnCl₂.2H₂O, de acuerdo con el procedimiento general J (método b). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (391 mg).

EM (EI) 373 (M)⁺; PF 152-154°C.

Ejemplo J7

20 Ester terc.-butílico del ácido (2-amino-5-tiomorfolin-4-il-4-trifluormetil-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butílico del ácido (2-nitro-5-tiomorfolin-4-il-4-trifluormetil-fenil)-carbámico (ejemplo B2) (1,2 g, 2,95
25 mmoles) mediante la reducción con SnCl₂.2H₂O de acuerdo con el procedimiento general J (método b). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (978 mg).

EM (ISP) 378,3 [(M+H)⁺]; PF 117-119°C.

Ejemplo J8Ester terc.-butílico del ácido [2-amino-5-(1,1-dioxo-1]6-tiomorfolin-4-il)-4-trifluormetil-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir del éster
5 terc.-butílico del ácido [5-(1,1-dioxo-1]6-tiomorfolin-4-il)-2-nitro-4-trifluormetil-fenil]-carbámico [preparado a partir del éster terc.-butílico del ácido (2-amino-5-tio-
morfolin-4-il-4-trifluormetil-fenil)carbámico (ejemplo B2)
(2,4 g, 5,89 mmoles) mediante la oxidación con una solu-
10 ción 0,3 M de molibdato de amonio (1,8 ml) y H₂O₂ al 30%
(13,6 ml) en acetona (14,7 ml) y H₂O (5,9 ml) de 0°C a
23°C durante 1 hora] (2,4 g, 5,46 mmoles) mediante la re-
ducción con SnCl₂.H₂O, de acuerdo con el procedimiento ge-
neral J (método b). El producto se obtuvo en forma de un
15 sólido de color amarillo (2,15 g).

EM (ISP) 410,3 [(M+H)⁺]; PF 161-164°C.

Ejemplo J9Ester terc.-butílico del ácido (2-amino-5-metoxi-4-trifluormetil-fenil)-carbámico

20 El compuesto del título se preparó a partir del éster
terc.-butílico del ácido (5-metoxi-2-nitro-4-trifluorme-
til-fenil)-carbámico (ejemplo A7) (5,79 g, 17,2 mmoles)
mediante la hidrogenación con Pd 10%/C de acuerdo con el
procedimiento general J (método a). El producto se obtuvo
25 en forma de un sólido de color amarillo (5,36 g).

EM (ISP) 307 [(M+H)⁺]; PF 125°C.

Ejemplo J10Ester terc.-butílico del ácido (2-amino-5-fluor-4-

trifluormetil-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir del éster
terc.-butilico del ácido (5-fluor-2-nitro-4-trifluormetil-
fenil)-carbámico (ejemplo A8) (3,34 g, 10,3 mmoles) me-
5 diante la hidrogenación con Pd 10%/C de acuerdo con el
procedimiento general J (método a). El producto se obtuvo
en forma de un sólido de color amarillo (2,93 g).

EM (ISP) 295 [(M+H)⁺]; PF 107-109°C.

Ejemplo J11

10 Ester terc.-butilico del ácido (2-amino-5-etoxi-4-
trifluormetil-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir del éster
terc.-butilico del ácido (5-etoxi-2-nitro-4-trifluormetil-
fenil)-carbámico (ejemplo A9) (5,52 g, 15,8 mmoles) me-
15 diante la hidrogenación con Pd 10%/C de acuerdo con el
procedimiento general J (método a). El producto se obtuvo
en forma de un sólido de color amarillo (3,84 g).

EM (ISP) 321 [(M+H)⁺]; PF 53°C.

Ejemplo J12

20 Ester terc.-butilico del ácido (2-amino-4-ciano-5-
morfolin-4-il-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir del éster
terc.-butilico del ácido (4-ciano-5-morfolin-4-il-2-nitro-
fenil)-carbámico (ejemplo B3) (5,01 g, 14,4 mmoles) me-
25 diante la reducción con SnCl₂.2H₂O de acuerdo con el pro-
cedimiento general J (método b). El producto se obtuvo en
forma de un sólido de color rosa (4,18 g, 91%).

EM (ISP) 319,4 [(M+H)⁺]; PF 153°C.

Ejemplo J13

Ester terc.-butílico del ácido (2-amino-4-ciano-5-tiomorfolin-4-il-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir del éster
5 terc.-butílico del ácido (4-ciano-2-nitro-5-tiomorfolin-4-il-fenil)-carbámico (ejemplo B4) (2,08 g, 5,71 mmoles) mediante la reducción con $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ de acuerdo con el procedimiento general J (método b). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blancuzco (1,83 g, 96%).

10 EM (ISP) 335,4 [(M+H)⁺]; PF 169°C.

Ejemplo J14

Ester terc.-butílico del ácido (2-amino-5-cloro-4-trifluormetil-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir del éster
15 terc.-butílico del ácido (5-cloro-2-nitro-4-trifluormetil-fenil)-carbámico (ejemplo A11) (7,00 g, 20,5 mmoles) mediante la reducción con $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ de acuerdo con el procedimiento general J (método b). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (3,13 g, 49%).

20 EM (ISP) 309,3 [(M-H)⁻]; PF 170°C.

Ejemplo J15

Ester terc.-butílico del ácido (2-amino-5-metil-4-trifluormetil-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir del éster
25 terc.-butílico del ácido (5-metil-2-nitro-4-trifluormetil-fenil)-carbámico (ejemplo B5) (3,40 g, 10,6 mmoles) mediante la hidrogenación con Pd 10%/C de acuerdo con el procedimiento general J (método a). El producto se obtuvo

en forma de un sólido de color gris claro (3,0 g, 97%).

EM (ISP) 291,2 [(M+H)⁺]; PF 174°C.

Los siguientes ejemplos se refieren a la preparación de los 3-aril-oxo-propionatos de etilo o terc.-butilo (fórmula general IVa), los cuales sirven como bloques constitutivos en la síntesis de compuestos objetivo (esquema sintético K):

Procedimiento general K

10 Método a) Preparación de los 3-aril-3-oxo-propionatos de etilo o terc.-butilo

Los 3-aril-3-oxo-propionatos de etilo o terc.-butilo se prepararon a partir de los cloruros de ácido de arilo, y la sal de potasio del malonato de etilo o terc.-butilo [CAS-n° 6148-64-7 y 75486-33-8] con Et₃N y MgCl₂ en CH₃CN de 0°C a 23°C de acuerdo con *Synthesis* ("Síntesis"), 1993, 290. Si se empleó el ácido aril carboxílico libre en esta reacción, éste se activó mediante tratamiento con cloroformiato de etilo y Et₃N en THF/CH₃CN a 0°C antes de la reacción con la sal de malonato.

20 Método b) Preparación de los 3-aril-3-oxo-propionatos de terc-butilo

Los 3-aril-3-oxo-propionatos de terc.-butilo se prepararon alternativamente a partir de los aril ésteres de metilo o etilo, mediante tratamiento con terc.-butil acetato de litio [preparado por tratamiento del acetato de terc.-butilo con litio diisopropilamida en THF a -78°C] en presencia de terc.-butóxido de litio, de acuerdo con *Synthesis* ("Síntesis"), 1985, 45. Si el producto contenía to-

davía material de partida residual después del procesado, éste pudo eliminarse mediante una saponificación selectiva con LiOH en THF/MeOH/H₂O, a 23°C.

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

Los ácidos 3-aril-3-oxo-propiónicos se prepararon a partir de los aril cloruros de ácido y el bis(trimetilsilil)malonato con Et₃N y LiBr en CH₃CN a 0°C de acuerdo con *Synth. Commun.*, 1985, 15, 1039 (método c1) ó con n-BuLi en éter de -60°C a 0°C, de acuerdo con *Synthesis* 1979, 787 (método c2).

Ejemplo K1

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

15 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 3-[1,2,3]triazol-1-il-benzoico, preparado calentando a reflujo el 3-azidobenzoato de metilo [CAS n° 93066-93-4] en trimetilsililacetileno, seguido por la saponificación con NaOH acuosa en el EtOH que refluje], mediante la activa-
20 ción con cloroformiato de etilo/Et₃N y reacción con la sal de potasio del malonato de etilo con Et₃N y MgCl₂ en CH₃CN de acuerdo con el procedimiento general K (método a). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (2,22 g).

25 EM (EI) 259 (M⁺); PF 72-74°C.

Ejemplo K2

Ester terc.-butílico del ácido 3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-propiónico

El compuesto del título se preparó a partir del 3-cianobenzoato de metilo [CAS n° 13531-48-1] mediante tratamiento con terc.-butil acetato de litio de acuerdo con el procedimiento general K (método b). El producto se obtuvo en forma de un semisólido aceitoso de color pardo claro.

EM (EI) 245 (M⁺).

Ejemplo K3

Ester terc.-butilico del ácido 3-(2-ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propiónico

El compuesto del título se preparó a partir del éster etílico del ácido 2-ciano-isonicotínico [CAS n° 58481-14-4] mediante tratamiento con terc.-butil acetato de litio de acuerdo con el procedimiento general K (método b). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro (7,70 g).

EM (ISN) 245 [(M-H)⁺].

Ejemplo K4

Ester terc.-butilico del ácido 3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propiónico

El compuesto del título se preparó a partir del 3-(3-metil-isoxazol-5-il)benzoato de etilo [preparado mediante reacción del 3-etinilbenzoato de etilo [CAS n° 178742-95-5] con una mezcla de NCS, acetaldoxima, Et₃N y una cantidad catalítica de piridina en CHCl₃ a 50°C, de acuerdo con Tetrahedron 1984, 40, 2985-2988] mediante tratamiento con terc.-butil acetato de litio de acuerdo con el procedimiento general K (método b). El producto se obtuvo en for-

ma de un sólido de color amarillo (2,54 g).

EM (ISP) 302 [(M+H)⁺]; PF 50-56°C.

Ejemplo K5

Ester terc.-butílico del ácido (RS)-3-oxo-3-{3-[5-
5 (tetrahydro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fe-
nil}-propiónico

El compuesto del título se preparó a partir del éster metílico del ácido (RS)-3-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-benzoico [preparado mediante la siguiente secuencia: i.) 3-azidobenzoato de metilo [CAS n° 93066-93-4] (15,55 g, 88 mmoles) y (RS)-terc.-butil-dimetil-[3-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-prop-1-inil]-silano [CAS n° 135294-85-8] (33,50 g, 132 mmoles) se calentaron a 60°C durante 10 días; ii.) El material obtenido (48,2 g, aproximadamente 88 mmoles), se agitó en TBAF (300 ml, 1M en THF) a 70°C durante 6 días y a continuación se calentó a reflujo en HCl 1N (400 ml) durante 2 horas; iii.) El material obtenido (16,15 g, 74 mmoles) se agitó en MeOH (400 ml) y H₂SO₄ conc. (30 ml) a 23°C durante 11 días. iv.) Parte del material obtenido (4,60 g, 19,7 mmoles) se hizo reaccionar con 3,4-dihidro-2H-pirano (2,67 ml, 29,5 mmoles) y una cantidad catalítica de p-TsOH.H₂O en DCM (38 ml) a 23°C durante 20 horas] (6,20 g, 19,5 mmoles) mediante tratamiento con terc.-butil acetato de litio de acuerdo con el procedimiento general K (método b). El producto se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (8,47 g).

EM (ISP) 402 [(M+H)⁺].

Ejemplo K6

Ester terc.-butílico del ácido 3-[2-(3-metil-isoxazol-5-il)-piridin-4-il]-3-oxo-propiónico

El compuesto del título se preparó a partir del éster metílico del ácido 2-(3-metil-isoxazol-5-il)-isonicotínico [preparado mediante i.) reacción del éster metílico del ácido 2-yodo-isonicotínico [CAS n° 134579-47-8] con trimetilsililacetileno de acuerdo con el procedimiento general H; ii.) desililación mediante reacción con catalizador K₂CO₃ en MeOH a 0°C durante 4 horas; iii.) cicloadición con una mezcla de NCS, acetaldoxima, Et₃N y una cantidad catalítica de piridina en CHCl₃ a 50°C, de acuerdo con Tetrahedron 1984, 40, 2985-2988] mediante tratamiento con terc.-butil acetato de litio, de acuerdo con el procedimiento general K (método b). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (5,17 g).

EM (EI) 302 (M'); PF 59-67°C.

Ejemplo K7

Ester terc.-butílico del ácido 3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-oxo-propiónico

El compuesto del título se preparó a partir del éster metílico del ácido 3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-benzoico [preparado mediante i.) reacción de la 1-(3-bromo-fenil)-3-dimetilamino-propenona [CAS n° 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 horas, seguido por la interrupción con una co-

rriente de CO₂ y subsiguiente esterificación con MeOH y H₂SO₄ conc. a 23°C durante 48 horas] mediante tratamiento con terc.-butil acetato de litio, de acuerdo con el procedimiento general K (método b). El producto se obtuvo en
5 forma de un aceite de color amarillo (5,96 g).

EM (EI) 300 (M⁺).

Ejemplo K8

Ester terc.-butílico del ácido 3-[3-(5-dimetilaminometil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-3-oxo-propiónico

10 El compuesto del título se preparó a partir del éster metílico del ácido 3-(5-dimetilaminometil-[1,2,3]triazol-1-il)-benzoico [preparado a partir del 3-azidobenzoato de metilo siguiendo los pasos de síntesis i.) a iii.) como se ha descrito en la preparación del ejemplo K5 y re-
15 acción del producto obtenido con SOCl₂ en THF de 0 a 23°C durante 1 hora, seguido por la adición de dimetilamina (7,9 M en H₂O) y agitación de 23 a 70°C durante 1 hora] (2,14 g, 8,22 mmoles) mediante tratamiento con terc.-butil acetato de litio de acuerdo con el procedimiento general K
20 (método b). El producto se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (2,90 g).

EM (ISP) 345 [(M+H)⁺].

Ejemplo K9

Ester terc.-butílico del ácido 3-[3-(3-metoximetil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propiónico

25 El compuesto del título se preparó a partir del 3-(3-metoximetil-isoxazol-5-il)-benzoato de metilo [preparado por reacción del etinilbenzoato de etilo [CAS n° 178742-

95-5] con una mezcla de NCS, 2-metoxiacetaldoxima [CAS n° 71494-93-4], Et₃N y una cantidad catalítica de piridina en CHCl₃, a 50°C de acuerdo con Tetrahedron 1984, 40, 2985-2988] mediante tratamiento con terc.-butil acetato de litio de acuerdo con el procedimiento general K (método b). El producto se obtuvo en forma de un líquido de color amarillo claro (1,548 g).

EM (EI) 331 (M)*.

Ejemplo K10

10 Ester terc.-butílico 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 del éster metílico del ácido (RS)-3-[3-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-5-il]-benzoico [preparado mediante la siguiente secuencia: i.) éster etílico del ácido 4-(3-bromofenil)-2,4-dioxo-butírico [CAS n° 151646-31-0] (7,55 g, 23 mmoles) e hidrocloreuro de hidroxilamina (4,74 g, 68 mmoles) se calentaron a reflujo en EtOH durante 1 hora; ii.) El éster obtenido (5,94 g, 20 mmoles) se redujo con LiAlH₄ (761 mg, 20 mmoles) en THF a -10°C durante 1 hora; iii.) El alcohol obtenido (4,90 g, 19 mmoles) se hizo reaccionar con 3,4-dihidro-2H-pirano y una cantidad catalítica de p-TsOH.H₂O en DCM a 23°C durante 20 horas. iv.) El THP-éter obtenido (5,24 g, 15 mmoles) se trató con n-BuLi a 78°C durante 45 minutos, seguido por una corriente de CO₂. v.) El ácido crudo obtenido se agitó en MeOH (90 ml) y H₂SO₄ (6,5 ml) a 50°C durante 12 horas. vi.) El material obtenido (2,01 g, 8,62 mmoles) se hizo reaccionar con 3,4-dihi-

dro-2H-pirano (1,17 ml, 12,9 mmoles) y una cantidad cata-
lítica de p-TsOH.H₂O en DMC (17 ml) a 23°C durante 5 ho-
ras] (2,44 g, 7,7 mmoles) mediante tratamiento con terc.-
butil acetato de litio, de acuerdo con el procedimiento
5 general K (método b). El producto se obtuvo en forma de un
aceite de color amarillo (3,06).

EM (ISP) 402 [(M+H)⁺].

Ejemplo K11

Ester terc.-butílico del ácido (RS)-3-oxo-3-(3-[5-
10 (tetrahydro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-3-il]-fenil)-pro-
piónico

El compuesto del título se preparó a partir del éster
metílico del ácido (RS)-3-[5-(tetrahydro-piran-2-iloxime-
til)-isoxazol-3-il]-benzoico [preparado a partir del éster
15 metílico del ácido (Z)-3-(hidroxiimino-metil)-benzoico
[CAS n° 91186-80-0] mediante tratamiento con NCS, una can-
tidad catalítica de piridina en CHCl₃ seguido de la adi-
ción de (RS)-tetrahydro-2-(2-propiniloxi)-2H-pirano y la
lenta adición de Et₃N en CHCl₃ a 23°C] mediante tratamien-
20 to con terc.-butil acetato de litio, de acuerdo con el
procedimiento general K (método b). El producto se obtuvo
en forma de un aceite de color amarillo (3,00).

EM (ISN) 400,5 [(M+H)⁺].

Ejemplo K12

25 Ester terc.-butílico del ácido 3-oxo-3-(3-pirazol-1-
il-fenil)-propiónico

El compuesto del título se preparó a partir del éster
metílico del ácido 3-pirazol-1-il-benzoico [CAS n° 168618-

35-7] mediante tratamiento con terc.-butil acetato de litio de acuerdo con el procedimiento general K (método b). El producto se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (5,00).

5 EM (EI) 286 (M^+).

Ejemplo K13

Ester terc.-butilico del ácido 3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-propiónico

El compuesto del título se preparó a partir del ácido
10 3-[1,2,3]triazol-1-il-benzoico [preparado calentando a reflujo el 3-azidobenzoato de metilo [CAS n° 93066-93-4] en trimetilsililacetileno, seguido de la saponificación con NaOH acuosa con reflujo de EtOH] (10,0 g, 52,86 mmoles) mediante la activación con cloroformiato de etilo/ Et_3N y
15 reacción con la sal de potasio del mono terc.-butil malonato con Et_3N y $MgCl_2$ en CH_3CN de acuerdo con el procedimiento general K (método a). El producto se obtuvo en forma de un aceite de color naranja (11,55 g).

EM (ISP) 288 [$(M+H)^+$].

20

Ejemplo K14

Ester terc.-butilico del ácido (RS)-3-oxo-3-(3-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-[1,2,4]triazol-1-il]-fenil)-propiónico

El compuesto del título se preparó a partir del éster
25 metílico del ácido (RS)-3-[5-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-[1,2,4]triazol-1-il]-benzoico [preparado mediante la siguiente secuencia: i.) 3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-benzoato de metilo [CAS n° 167626-27-9] (39,4 g, 194 mmoles) se

calentó en formaldehído 36%/agua (250 ml) en un autoclave durante 41 horas a 150°C. La cristalización con agua y acetato de etilo/hexano (1:1) proporcionó un sólido de color pardo claro (24,3 g, 54%) PF 164°C; ii.) El material
5 obtenido (24,3 g, 104 mmoles) se hizo reaccionar con 3,4-dihidro-2H-pirano (29,3 ml, 320 mmoles) y una cantidad catalítica de p-TsOH.H₂O en diclorometano (360ml)/THF (300 ml) a 23°C durante 20 horas. La purificación mediante cromatografía de columna sobre sílica gel (tolueno/acetato de
10 etilo 1:1) proporcionó un aceite de color pardo claro (16,6 g 52,3 mmoles) mediante tratamiento con terc.-butil acetato de litio de acuerdo con el procedimiento general K (método b). El producto se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro (14,3 g, 68%).

15 EM (ISP) 400,4 [(M-H)⁺].

Ejemplo K15

Ester terc.-butilico del ácido 3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-propiónico

El compuesto del título se preparó a partir del 3-[1,
20 2,4]triazol-1-il-benzoato de metilo [CAS n° 167726-27-9] mediante tratamiento con terc.-butil acetato de litio de acuerdo con el procedimiento general K (método b). El producto se obtuvo en forma de un líquido de color naranja (2,41 g).

25 EM (EI) 287 (M⁺).

Ejemplo K16

Ester terc.-butilico del ácido 3-(3-imidazol-1-il-fenil)-3-oxo-propiónico

El compuesto del título se preparó a partir del 3-(1H-imidazol-1-il)benzoato de metilo [preparado a partir del ácido 3-(1H-imidazol-1-il)benzoico (*J. Med. Chem.* 1987, 30, 1342; CAS-n° [108035-47-8] calentando a reflujo en H₂SO₄ conc./MeOH] mediante tratamiento con terc.-butil acetato de litio de acuerdo con el procedimiento general K (método b). El producto se obtuvo en forma de un aceite de color pardo naranja.

EM (ISP) 287 [(M+H)⁺].

10

Ejemplo K17

Ester terc.-butilico del ácido 3-oxo-[3-[(5-metil-oxazol-4-il)-fenil]-propiónico

a) 3-(2-bromo-propionil)-benzoato de metilo

Se añadió bromo gota a gota (4,6 ml) a 20-30°C durante 20 minutos a una solución de 3-propionil-benzoato de metilo (17,24 g) en éter dietílico (0,15 litros). Se continuó la agitación durante 10 minutos y la mezcla de reacción se evaporó a continuación al vacío para dar el 3-(2-bromo-propionil)-benzoato de metilo (25,5 g) en forma de un aceite de color amarillo.

20

b) 3-[5-metil-oxazol-4-il]-benzoato de metilo

Una mezcla de 3-(2-bromo-propionil)-benzoato de metilo (5,42 g) y formamida (3,6 ml) se calentó a 130°C durante 5 horas. La mezcla se enfrió y repartió entre H₂O y AcOEt. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílica gel (AcOEt/hexano 1:4 como eluyente) para dar 1,8 g de 3-[5-metil-oxazol-4-il]-benzoato de metilo, en forma de un

25

sólido de color blanco.

c) éster terc.-butílico del ácido 3-([5-metil-oxazol-4-il]-fenil)-3-oxo-propiónico

El 3-[5-metil-oxazol-4-il]-benzoato de metilo, se trató con terc.-butil acetato de litio, de acuerdo con el procedimiento general K (método b) para dar el éster terc.-butílico del ácido 3-([5-metil-oxazol-4-il]-fenil)-3-oxo-propiónico, en forma de un aceite de color amarillo pálido.

Ejemplo K18

10 a) 3-[2-hidroximetil-5-metil-tiazol-4-il]-benzoato de metilo

Una solución de 3-(2-bromo-propionil)-benzoato de metilo (2,7 g) y 2-(terc.-butil-carboniloxi)tioacetamida (2,1 g) en EtOH (20 ml) se calentó a reflujo durante 8 horas. La mezcla se repartió entre H₂O y AcOEt. La capa orgánica se secó y se evaporó. El residuo se disolvió en MeOH (20 ml), se añadió NaOMe (0,54 g) y la mezcla se calentó a 60°C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con AcOEt y a continuación se lavó con HCl 3N y sal muera. La capa orgánica se secó y se evaporó y el residuo se cristalizó con AcOEt para dar el 3-[2-hidroximetil-5-metil-tiazol-4-il]-benzoato de metilo (1,17 g) en forma de un sólido de color blanco.

b) 3-[5-metil-2-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-tiazol-4-il]-benzoato de metilo

25 Una mezcla del material más arriba indicado (1,1 g), dihidropirano (0,73 ml) e hidrato del ácido p-toluensulfónico (0,08 g) en AcOEt (10 ml) se agitó a 20°C durante 20 horas. La solución se diluyó con AcOEt, se lavó con NaHCO₃

al 5% y con sal muera, se secó y se evaporó al vacío. El aceite residual se purificó mediante cromatografía sobre silica gel empleando AcOEt/hexano (1:3) como eluyente para dar el 3-[5-metil-2-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-ti-
5 azol-4-il]-benzoato de metilo (1,65 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

c) Ester terc.-butilico del ácido 3-oxo-3-[3-[5-metil-2-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-tiazol-4-il]-fenil]-propiónico

10 El material anterior se trató con terc.-butil acetato de litio de acuerdo con el procedimiento general K (método b) para dar el éster terc.-butilico del ácido 3-oxo-3-[3-[5-metil-2-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-tiazol-4-il]-fenil]-propiónico, en forma de un aceite de color amarillo
15 pálido.

Ejemplo K19

Ester terc.-butilico del ácido 3-oxo-3-[3-[4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-tiazol-4-il]-fenil]-propiónico

a) Ester metílico del ácido 3-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-benzoico
20

Una mezcla del éster metílico del ácido 3-tiocarbamoil-benzoico (7,8 g), 1,3-dicloro-2-propanona (8,4 g) y NaHCO₃ (8,4 g) en 1,4-dioxano (180 ml), se calentó a 60°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 20°C
25 y se añadió a una solución en agitación, de NaOMe (5,4 g) en MeOH (200 ml). Se continuó agitando durante 0,5 horas. La mezcla se vertió sobre HCl 2N enfriado con hielo (200 ml) y el producto se extrajo con AcOEt. La capa or-

gánica se lavó con sal muera, se secó y se evaporó al vacío. El residuo se cristalizó con CH_2Cl_2 /hexano para dar el éster metílico del ácido 3-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-benzoico (7,5 g) en forma de cristales de color pardo claro.

5 b) éster metílico del ácido 3-[4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-tiazol-2-il]-benzoico

Una mezcla del material anterior (7,5 g), dihidropirano (4,1 ml) e hidrato del ácido p-toluensulfónico (0,19 g) en AcOEt (50 ml) se agitó a 20°C durante 1 hora. La solución se diluyó con AcOEt, se lavó con solución al 5% de NaHCO_3 y con sal muera, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó al vacío. El aceite residual se purificó mediante cromatografía sobre sílica gel empleando AcOEt/hexano (1:2) como eluyente para dar el éster metílico del ácido 3-[4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-tiazol-2-il]-benzoico (9,6 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

c) éster terc.-butílico del ácido 3-oxo-3-[3-[4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-tiazol-2-il]-fenil]-propiónico

20 Una muestra del material anterior (3,3 g) se trató con terc.-butil acetato de litio de acuerdo con el procedimiento general K (método b) para dar el éster terc.-butílico del ácido 3-oxo-3-[3-[4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-tiazol-2-il]-fenil]-propiónico (3,25 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

EM (ISP) 418,2 [(M+H)⁺].

Los siguientes ejemplos se refieren a la preparación de las 6-aryl-2,2-dimetil-[1,3]dioxin-4-onas (fórmula ge-

neral IV), las cuales sirven como bloques constitutivos en la síntesis de los compuestos deseados (esquema de síntesis K):

Procedimiento general L

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

Método a)

 Las 6-aril-2,2-dimetil-[1,3]dioxin-4-onas, se prepararon a partir de los ácidos 3-aril-3-oxo-propiónicos y
10 una cantidad catalítica de H₂SO₄ conc. o ácido trifluoracético (TFA) en acetato de isopropenilo a 23°C de acuerdo con *Chem. Pharm. Bull.* 1983, 31, 1896. Los productos finales se purificaron mediante cromatografía de columna sobre sílica gel con hexano/EtOAc.

15 Método b)

 Las 6-aril-2,2-dimetil-[1,3]dioxin-4-onas, se prepararon a partir de los 3-aril-3-oxo-propionatos de terc.-butilo, mediante tratamiento con anhídrido trifluoracético (TFAA) en una mezcla de TFA y acetona a 23°C de acuerdo
20 con *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 2253. Los productos finales en caso necesario fueron purificados mediante cromatografía de columna sobre sílica gel con hexano/EtOAc.

Ejemplo L1

25 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 del cloruro de 3-cianobenzoil (828 mg, 5 mmoles) y bis(trimetilsilil)malonato (2,56 ml, 10 mmoles) con

n-BuLi (1,6M en hexano, 6,25 ml) en éter de -60°C a 0°C de acuerdo con el procedimiento general K (método c2). El material crudo (1,04 g) se transformó en el compuesto del título por agitación en acetato de isopropenilo y TFA de acuerdo con el procedimiento general L (método a). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (0,8 g).

EM (EI) 229 (M⁺); PF 138°C (descomp.)

Ejemplo L2

10 4-(2,2-dimetil-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-il)-piridin-2-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butílico del ácido 3-(2-ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propiónico (ejemplo M10) mediante agitación en TFA/acetona con TFAA, de acuerdo con el procedimiento general L (método b). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (3,30 g).

EM (EI) 230 (M⁺); PF 132°C (descomp.)

Ejemplo L3

20 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 del hidrocloruro del cloruro de 3-(1H-imidazol-1-il)benzoilo [preparado mediante tratamiento del ácido 3-(1H-imidazol-1-il)-benzoico (J. Med. Chem. 1987, 30, 1342; CAS n° [108035-47-8] con SOCl₂) y bis(trimetil-silil)malonato con Et₃N y LiBr en CH₃CN a 0°C de acuerdo con el procedimiento general K (método c1). El material

crudo se transformó en el compuesto del título mediante
agitación en acetato de isopropenilo y H_2SO_4 conc., de
acuerdo con el procedimiento general L (método a). El pro-
ducto se obtuvo en forma de un semisólido de color naranja
5 (617 mg).

EM (EI) 270 (M^+).

Ejemplo L4

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

El ácido 3-(3-yodo-fenil)-3-oxo-propiónico, se prepa-
10 ró a partir del cloruro de 3-yodobenzoilo (21,0 g, 78,8
mmoles) y bis(trimetilsilil)malonato (21,0 ml, 82,8 mmo-
les) con Et_3N (23 ml, 165,5 mmoles) y LiBr (7,54 g, 86,7
mmoles) en CH_3CN a $0^\circ C$ de acuerdo con el procedimiento ge-
neral K (método c1). El material crudo (21,9 g) se trans-
15 formó en el compuesto del título mediante agitación en
acetato de isopropenilo y H_2SO_4 conc. de acuerdo con el
procedimiento general L (método a). El producto se obtuvo
en forma de un sólido de color amarillo (9,6 g).

EM (EI) 330 (M^+); PF $79-80^\circ C$ (descomp.).

20

Ejemplo L5

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

El ácido 3-(3-oxazol-2-il-fenil)-3-oxo-propiónico, se
preparó a partir del cloruro de 3-oxazol-2-il-benzoilo
[preparado mediante la siguiente secuencia: i.) A una so-
25 lución de éster monometílico del ácido isoftálico (5,83 g)
en DMF (150 ml) se añadieron a $-35^\circ C$, 1-hidroxi-benzotri-
azol al 88% (7,83 g) e hidrocioruro de N-(3-dimetilamino-
propil)-N'-etilcarbodiimida (9,78 g) y la mezcla se agitó

durante 10 minutos. Se añadió gota a gota, una solución de amino-acetaldehído dimetilacetal (4,53 ml) en DMF (30 ml) durante 10 minutos. La mezcla se dejó calentar a 0°C durante 2 horas, se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc.

- 5 La capa orgánica se lavó sucesivamente con ácido cítrico acuoso al 5%, solución saturada de NaHCO₃ y sal muera, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó al vacío para dar el éster metílico del ácido 3-[N-(2,2-dimetoxi-etil)-aminocarbonil]-benzoico (8,2 g) en forma de un aceite. ii.) A una
- 10 solución de este material (5,4 g) en THF (40 ml), se añadió HCl 6N (10 ml). Después de agitar a 20°C durante 2 horas, la mezcla se repartió entre EtOAc y sal muera. La capa orgánica se secó y se evaporó para dar el éster metílico del ácido 3-[N-(2-oxo-etil)-aminocarbonil]-benzoico
- 15 (4,0 g) en forma de un aceite. iii.) Una solución de este material (4,0 g) en diclorometano (35 ml) se añadió a 20°C a una solución de yodo (9,1 g) y trifenilfosfina (9,4 g) en diclorometano (350 ml). La solución de color pardo se agitó a 20°C durante 0,5 horas y a continuación se lavó
- 20 con solución 0,1M de tiosulfato de sodio y H₂O, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó para dar el éster metílico del ácido 3-oxazol-2-il-benzoico (1,05 g) en forma de un sólido de color pardo claro, PF 64-70°C. iv.) Una mezcla de este material (0,41 g), EtOH (4 ml) y KOH 2N (2 ml) se calentó a 80°C durante 1,5 horas. La solución se diluyó con
- 25 H₂O y se lavó con éter dietílico. La capa acuosa se acidificó con HCl 3N y el producto se extrajo con EtOAc para dar el ácido 3-oxazol-2-il-benzoico (0,28 g) en forma de

un sólido de color pardo claro, PF 187-188 °C. v.) Este ácido carboxílico (4,2 g) se calentó con cloruro de tionilo en tolueno, y el cloruro de ácido carboxílico resultante se empleó directamente en el paso próximo.] (4,4 g) y
5 bis(trimetilsilil)malonato con n-BuLi en éter de -60°C a 0°C de acuerdo con el procedimiento general K (método c2). El material crudo se transformó en el compuesto del título mediante agitación en acetato de isopropenilo y H₂SO₄ conc., de acuerdo con el procedimiento general L (método
10 a). El producto se obtuvo en forma de cristales de color amarillo pálido (1,8 g).

EM (EI) 271 (M⁺); PF 115-119°C (descomp.).

Ejemplo L6

Ester etílico del ácido 5-[3-(2,2-dimetil-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-il)-fenil]-oxazol-4-carboxílico
15

El éster etílico del ácido 5-(3-carboxiacetil-fenil)-oxazol-4-carboxílico, se preparó a partir del éster etílico del ácido 5-(3-clorocarbonil-fenil)-oxazol-4-carboxílico [preparado mediante la secuencia siguiente: i.) Una
20 mezcla de éster monoalílico del ácido isoftálico (8,2 g), cloruro de tionilo (4,4 ml) y DMF (0,1 ml) en tolueno (50 ml), se calentó a 90°C durante 2 horas. La mezcla se evaporó al vacío para dar el éster alílico del ácido 3-clorocarbonil-benzoico (9,0 g) en forma de un aceite amarillo
25 claro. ii) A una solución de este material (9,0 ml) y éster etílico del ácido isociano-acético (4,4 ml) en THF (60 ml) se añadió a 0°C Et₃N (14,0 ml). La mezcla se agitó a 20°C durante 2,5 horas y a continuación se evaporó al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y sal muera y la

capa orgánica se secó y evaporó al vacío. El aceite residual se cromatografió sobre silica gel empleando EtOAc/hexano como eluyente para dar el éster etílico del ácido 5-(3-aliloxicarbonil-fenil)oxazol-4-carboxílico (6,9 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido. iii.) Este material (6,9 g) se sometió a una escisión del éster alílico catalizada por paladio, de acuerdo con el procedimiento general G (método b) para dar el éster etílico del ácido 5-(3-carboxi-fenil)-oxazol-4-carboxílico (6,9 g) en forma de cristales de color pardo claro, PF 190-192°C. iv.) Este ácido carboxílico (2,6 g) se calentó con cloruro de tionilo en tolueno y el cloruro de ácido carboxílico resultante se empleó directamente en el próximo paso.] (2,8 g) y bis(trimetilsilil)malonato con n-BuLi en éter de -60°C a 0°C de acuerdo con el procedimiento general K (método c2). El material crudo se transformó en el compuesto del título mediante agitación en acetato de isopropenilo y H₂SO₄ conc., de acuerdo con el procedimiento general L (método a). El producto se obtuvo en forma de cristales de color amarillo pálido (1,4 g).

EM (EI) 343 (M⁺); PF 131-132°C (descomp.).

Ejemplo L7

Ester metílico del ácido 2-[3-(2,2-dimetil-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-il)-fenil]-oxazol-4-carboxílico

El éster metílico del ácido 2-(3-carboxiacetil-fenil)-oxazol-4-carboxílico, se preparó a partir del éster metílico del ácido 2-(3-clorocarbonil-fenil)-oxazol-4-carboxílico [preparado mediante la secuencia siguiente: i.) A una solución de ácido isoftálico (16,6 g) y 1,1,3,3-tetra-

metil-guanidina (27,7 ml) en DMSO (75 ml) se añadió a 0°C bromuro de alilo (18,6 ml) y la mezcla se agitó a 20°C durante 6 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 2N y sal muera. La capa orgánica se secó y se evaporó,
5 El aceite restante (21,5 g) se disolvió en DMSO (40 ml) y, después de añadir LiOH hidrato (2,8 g) y H₂O (1 ml), la mezcla se calentó a 60°C durante 3 horas. La solución se diluyó con EtOAc y a continuación se extrajo con solución de NaHCO₃ al 5%. La capa acuosa se acidificó con HCl al
10 25% y el producto precipitado se extrajo con EtOAc para dar el éster monoalílico del ácido isoftálico (23,1 g) en forma de cristales de color blanco. ii.) A una solución de este material (15,5 g) en DMF (350ml) se añadió a -35°C, 1-hidroxibenzotriazol al 88% (15,4 g) e hidrocloreto de
15 N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (19,2 g) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió hidrocloreto del éster metílico de L-serina (14,0 ml) a -50°C, seguido de la adición de una solución de NEt₃ (12,5 ml) en DMF (50 ml) durante 2 minutos. La mezcla se dejó calentar hasta
20 20°C durante 2 horas y se continuó agitando durante 19 horas. La mezcla se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó sucesivamente con HCl 0,5N, solución saturada de NaHCO₃ y sal muera, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó al vacío para dar el éster alílico del ácido
25 (S)-3-[N-(1-metoxycarbonil-2-hidroxil)-aminocarbonil]-benzoico (20,6 g) en forma de un aceite con cristales. iii.) A una solución de este material (20,6 g) en THF (0,4 litros), se añadió la sal interna de metoxycarbonilsulfamoi-

lo hidróxido de trietilamonio (17,6 g) y la mezcla se agi-
tó a 70°C durante 1 hora. La mezcla se evaporó al vacío y
el residuo se purificó mediante cromatografía empleando
EtAOc/hexano (1:1) como eluyente, para dar el éster metí-
lico del ácido (S)-2-(3-aliloxycarbonil-fenil-4,5-dihidro-
5 oxazol-4-carboxílico (16,7 g) en forma de un aceite de co-
lor amarillo. iv.) A una solución de este material (14,7
g) en una mezcla de acetonitrilo (75 ml) y piridina (75
ml) se añadió a 0°C CCl₄ (14,4 ml) y a continuación DBU
10 (15,0 ml). La mezcla se agitó a 20°C durante 0,5 horas, se
diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 2N y sal muera. La capa
orgánica se secó y se evaporó para dar el éster metílico
del ácido 2-(3-aliloxycarbonil-fenil)-oxazol-4-carboxílico
(10,1 g) en forma de cristales de color pardo claro, PF
15 104-107°C. v.) Este material (10,1 g) se sometió a la es-
cisión del éster alílico catalizada por paladio, de acuer-
do con el procedimiento general G (método b) para dar el
éster metílico del ácido 2-(3-carboxi-fenil)-oxazol-4-
carboxílico (7,0 g) en forma de cristales de color pardo
20 claro, PF 209-210°C (descomp.). vi.) Este ácido carboxíli-
co (1,26 g) se calentó con cloruro de tionilo en tolueno y
el cloruro de ácido carboxílico resultante se empleó di-
rectamente en el próximo paso], (1,35 g) y bis(trimetilsil-
lil)malonato con n-BuLi en éter de -60°C a 0°C de acuerdo
25 con el procedimiento general K (método c2). El material
crudo se transformó en el compuesto del título mediante
agitación en acetato de isopropenilo y H₂SO₄ conc., de
acuerdo con el procedimiento general L (método a). El pro-

ducto se obtuvo en forma de cristales de color amarillo pálido (1,4 g).

EM (EI) 329 (M⁺); PF 141-142°C (descomp.).

Ejemplo L8

5 Ester etílico del ácido 4-[3-(2,2-dimetil-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-il)-fenil]-tiazol-2-carboxílico

El éster etílico del ácido 4-(3-carboxiacetil-fenil)-tiazol-2-carboxílico, se preparó a partir del éster etílico del ácido 4-(3-clorocarbonil-fenil)-tiazol-2-carboxílico [preparado mediante la secuencia siguiente: i.) Una
10 mezcla de ácido 3-(2-bromo-acetil)-benzoico [CAS n° 62423-73-8] (2,43 g) y tiooxamato de etilo [CAS n° 16982-21-1] (1,6 g) en THF (40 ml) se calentó a 60°C durante 4 horas y a continuación se repartió entre EtOAc y sal muera. La ca-
15 pa orgánica se secó y se evaporó y el residuo se cristalizó con EtOAc/hexano para dar el éster etílico del ácido 4-(3-carboxi-fenil)-tiazol-2-carboxílico (2,2 g) en forma de cristales de color blancuzco, PF 225-228°C. ii.) Este ácido carboxílico (2,1 g) se calentó con cloruro de tionilo
20 en tolueno y el cloruro de ácido carboxílico resultante se empleó directamente en el próximo paso], (2,24 g) y bis(trimetilsilil)malonato con n-BuLi en éter de -60°C a 0°C de acuerdo con el procedimiento general K (método c2). El material crudo se transformó en el compuesto del título
25 mediante agitación en acetato de isopropenilo y H₂SO₄ conc., de acuerdo con el procedimiento general L (método a). El producto se obtuvo en forma de cristales de color amarillo (2,7 g).

EM (EI) 359 (M⁺).

Ejemplo L9

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

5 El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butílico del ácido 3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-propiónico (ejemplo K13) agitando en TFA/acetona con TFAA de acuerdo con el procedimiento general L (método b). El producto obtenido fue un sólido de color beige
10 (7,80 g).

EM (EI) 271 (M⁺); PF 144-147°C (descomp.).

Procedimiento general M:

Preparación del éster terc.-butílico del ácido (2-[3-
15 aril-3-oxo-propionilamino]-fenil)-carbámico, mediante la reacción de los ésteres terc.-butílicos del ácido (2-amino-fenil)-carbámico, con los 3-aril-3-oxo-propionatos de etilo o terc.-butilo ó las 6-aril-2,2-dimetil-[1,3]dioxin-4-onas:

Una mezcla del éster terc.-butílico del ácido (2-amino-fenil)-carbámico ó (1,0-1,2 mmoles) y (1,0-1,5 mmoles)
20 del 3-aril-3-oxo-propionato de etilo o terc.-butilo ó la 6-aril-2,2-dimetil-[1,3]dioxin-4-ona se calentó en tolueno (4-8 ml) de 80°C a 120°C hasta que la CCF indicó el consumo completo del componente secundario. La solución se dejó
25 enfriar a 23°C, con lo cual el producto generalmente cristalizó (en casos en que la cristalización no se produjo, se indujo mediante la adición de hexano o éter, alternativamente, la mezcla de reacción se sometió directamente a

la cromatografía en columna de silica gel). El sólido se separó por filtración, se lavó con éter o mezclas de éter/hexano y se secó al vacío para dar los ésteres terc.-butílicos del ácido (2-[3-aril-3-oxo-propionilamino]-fenil)-carbámico, los cuales se emplearon directamente en el paso siguiente, o -en caso necesario- se purificó mediante recristalización o mediante cromatografía en columna de silica gel.

Ejemplo M1

10 Ester terc.-butílico del ácido (RS)-[5-morfolin-4-il-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil)-propionilamino]-4-trifluormetil-fenil]-carbámico

15 El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butílico del ácido (2-amino-5-morfolin-4-il-4-trifluormetil-fenil)-carbámico (ejemplo J1) (181 mg, 0,5 mmoles) y éster terc.-butílico del ácido (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-pro-piónico (ejemplo K5) (201 mg, 0,5 mmoles) de acuerdo con el procedimiento general M. El producto se obtuvo en forma de una sustancia amorfa de color blancuzco (223 mg).

EM (ISP) 689 [(M+H)⁺].

Ejemplo M2

25 Ester terc.-butílico del ácido {2-[3-(2-ciano-piridin-4-il)-3-oxo- propionilamino]-5-morfolin-4-il-4-trifluormetil-fenil}-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butílico del ácido (2-amino-5-morfolin-4-il-4-tri-

fluormetil-fenil]-carbámico (ejemplo J1) (181 mg, 0,5 mmoles) y éster terc.-butílico del ácido 3-(2-ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propiónico (ejemplo K3) (123 mg, 0,5 mmoles) de acuerdo con el procedimiento general M. El producto se
5 obtuvo en forma de un sólido de color blancuzco (137 mg).
EM (ISP) 534 [(M+H)⁺]; PF 128°C.

Ejemplo M3

Ester terc.-butílico del ácido (2-{3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-morfolin-4-il-4-trifluormetil-fenil)-carbámico
10

El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butílico del ácido (2-amino-5-morfolin-4-il-4-trifluormetil-fenil]-carbámico (ejemplo J1) (181 mg, 0,5 mmoles) y éster terc.-butílico del ácido 3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propiónico (ejemplo K4) (151 mg,
15 0,5 mmoles), de acuerdo con el procedimiento general M. El producto se obtuvo en forma de una sustancia amorfa de color amarillo (117 mg).
EM (ISP) 589 [(M+H)⁺].

20 Ejemplo M4

(3-(3-ciano-fenil)-N-(2-nitro-5-pirrol-1-il-fenil)-3-oxo-propionamida

El compuesto del título se preparó a partir de la 2-nitro-4-pirrol-1-il-fenilamina (ejemplo E1) (203 mg, 1,0
25 mmoles) y 3-(2,2-dimetil-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-il)-benzonitrilo (ejemplo L1) (309 mg, 1,1 mmoles) de acuerdo con el procedimiento general M. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (117 mg).

734
141

EM (ISN) 373 [(M-H)⁻]; PF 206°C (descomp.).

Ejemplo M5

Ester terc.-butílico del ácido (2-[3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]4-pirrol-1-il-fenil)-carbámico

5 El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butílico del ácido (2-amino-4-pirrol-1-il-fenil)-carbámico (ejemplo J2) (137 mg, 0,5 mmoles) y 3-(2,2-dimetil-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-il)-benzonitrilo (ejemplo L1) (115 mg, 0,5 mmoles) de acuerdo con el procedimiento general M. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color rojo (139 mg).

EM (ISN) 443 [(M-H)⁻].

Ejemplo M6

15 N-(5-[3-(2-cloro-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]-2-nitro-fenil)-3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-propionamida

El compuesto del título se preparó a partir del 1-(3-amino-4-fenil)-4-(2-cloro-fenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo (ejemplo E2) y 3-(2,2-dimetil-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-il)-benzonitrilo (ejemplo L1) de acuerdo con el procedimiento general M. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color pardo naranja (203 mg).

EM (ISN) 508 [(M-H)⁻] y 510 [(M+2-H)⁻]; PF 229-232°C.

Ejemplo M7

25 3-(3-ciano-fenil)-N-[5-(3-ciano-4-fenil-pirrol-1-il)-2-nitro-fenil]-3-oxo-propionamida

El compuesto del título se preparó a partir del 1-(3-amino-4-nitro-fenil)-4-fenil-1H-pirrol-3-carbonitrilo (ejemplo E3) (254 mg, 0,835 mmoles) y 3-(2,2-dimetil-6-

oxo-6H-[1,3]dioxin-4-il)-benzonitrilo (ejemplo L1) (210 mg, 0.919 mmoles) de acuerdo con el procedimiento general M. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color naranja (287 mg).

5 EM (ISN) 474 [(M-H)⁺].

Ejemplo M8

3-(3-yodo-fenil)-N-(2-nitro-4-pirrol-1-il-fenil)-3-oxo-propionamida

10 El compuesto del título se preparó a partir del 2-nitro-4-pirrol-1-il-fenilamina (ejemplo E1) (610 mg, 3 mmoles) y 6-(3-yodo-fenil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxin-4-ona (ejemplo L4) (1.49 g, 4.5 mmoles) de acuerdo con el procedimiento general M. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (876 mg).

15 EM (ISN) 474 [(M-H)⁺]; PF 193-196°C.

Ejemplo M9

3-(3-ciano-fenil)-N-(4-yodo-2-nitro-5-pirrol-1-il-fenil)-3-oxo-propionamida

20 El compuesto del título se preparó a partir del 4-yodo-2-nitro-5-pirrol-1-il-fenilamina (ejemplo F2) (329 mg, 1.0 mmoles) y 3-(2,2-dimetil-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-il)-benzonitrilo (ejemplo L1) (252 mg, 1.1 mmoles) de acuerdo con el procedimiento general M. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (436 mg).

25 EM (EI) 500 (M⁺); PF 183°C.

Ejemplo M10

Ester butílico del ácido [2-[3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-5-(2-metoxi-etoxi)-4-pirrol-1-il-fenil]-

carbámico

El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butilico del ácido [2-amino-5-(2-metoxi-etoxi)-4-pirrol-1-il-fenil]-carbámico (ejemplo J3) (186 mg, 0,54
5 mmoles) y 3-(2,2-dimetil-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-il)-benzonitrilo (ejemplo L1) (153 mg, 0,67 mmoles) de acuerdo con el procedimiento general M. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color beige (179 mg).

EM (EI) 518 (M⁺); PF 102-130°C.

10

Ejemplo M11

3-(3-ciano-fenil)-N-[5-(3-hidroximetil-pirrol-1-il)-2-nitro-fenil]-3-oxo-propionamida

El compuesto del título se preparó a partir del 1-(3-amino-4-nitro-fenil)-1H-pirrol-3-il-metanol (ejemplo F5)
15 y 3-(2,2-dimetil-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-il)-benzonitrilo (ejemplo L1) de acuerdo con el procedimiento general M. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color naranja (77 mg).

EM (ISN) 403 [(M-H)⁻].

20

Ejemplo M12

3-(3-ciano-fenil)-N-[2-nitro-5-(3-fenil-pirrol-1-il)-fenil]-3-oxo-propionamida

El compuesto del título se preparó a partir del 2-nitro-5-(3-fenil-pirrol-1-il)-fenilamina (ejemplo F6) y 3-
25 (2,2-dimetil-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-il)-benzonitrilo (ejemplo L1), de acuerdo con el procedimiento general M. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color naranja (267 mg).

EM (ISN) 449 [(M-H)⁻].

Ejemplo M13

3-(3-ciano-fenil)-N-[5-(3-metoximetil-pirrol-1-il)-2-nitro-fenil]-3-oxo-propionamida

5 El compuesto del título se preparó a partir del 5-(3-metoximetil-pirrol-1-il)-2-nitro-fenilamina (ejemplo F7) y 3-(2,2-dimetil-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-il)-benzonitrilo (ejemplo L1) de acuerdo con el procedimiento general M. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo
10 (102 mg).

EM (ISN) 417 [(M-H)⁻].

Ejemplo M 14

3-(3-ciano-fenil)-N-[5-(2-metoximetil-pirrol-1-il)-2-nitro-fenil]-3-oxo-propionamida

15 El compuesto del título se preparó a partir del 5-(2-metoximetil-pirrol-1-il)-2-nitro-fenilamina (ejemplo F8) y 3-(2,2-dimetil-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-il)-benzonitrilo (ejemplo L1) de acuerdo con el procedimiento general M. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color pardo
20 claro (620 mg).

EM (ISN) 417 [(M-H)⁻].

Ejemplo M15

Ester metílico del ácido 1-{3-[3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-4-nitro-fenil}-1H-pirrol-2-carboxílico

25 El compuesto del título se preparó a partir del éster metílico del ácido 1-(3-amino-4-nitro-fenil)-1H-pirrol-2-carboxílico (ejemplo F9) y 3-(2,2-dimetil-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-il)-benzonitrilo (ejemplo L1), de acuerdo con el

procedimiento general M. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (840 mg).

EM (ISN) 431 [(M-H)⁻]; PF 161-170°C.

Ejemplo M16

5 3-(3-imidazol-1-il-fenil)-N-(2-nitro-5-pirrol-1-il-fenil)-3-oxo-propionamida

El compuesto del título se preparó a partir del 2-nitro-4-pirrol-1-il-fenilamina (ejemplo E1) (163 mg, 0,8 mmoles) y 6-(3-imidazol-1-il-fenil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxin-4-ona (ejemplo L3) (261 mg, 1,0 mmoles), de acuerdo con el procedimiento general M. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color pardo oscuro (249 mg).

EM (ISP) 416 [(M+H)⁺].

Ejemplo M17

15 Ester terc.-butílico del ácido {2-[3-(3-imidazol-1-il-fenil)-3-oxo-propionilamino]-4-pirrol-1-il-fenil}-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butílico del ácido (2-amino-4-pirrol-1-il-fenil)-carbámico (ejemplo J2) (1,37 g, 5,0 mmoles) y 6-(3-imidazol-1-il-fenil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxin-4-ona (ejemplo L3) (1,28 g, 4,75 mmoles) de acuerdo con el procedimiento general M. El producto se obtuvo en forma de una espuma de color pardo claro (1,78 g).

25 EM (ISP) 486 [(M+H)⁺].

Ejemplo M18

Ester butílico del ácido {2-[3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-5-metoxi-4-pirrol-1-il-fenil}-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butílico del ácido (2-amino-5-metoxi-4-pirrol-1-il-fenil)-carbámico (ejemplo J4) (303 mg, 1,0 mmoles) y 3-(2, 2-dimetil-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-il)-benzonitrilo (ejemplo L1) (252 mg, 1,1 mmoles) de acuerdo con el procedimiento general M. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blancuzco (257 mg).

EM (ISP) 475 [(M+H⁺); PF 190°C.

Ejemplo M19

10 Ester butílico del ácido (4-(2-terc.-butil-pirrol-1-il)-2-[3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-5-metoxi-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butílico del ácido [2-amino-4-(2-terc.-butil-pirrol-1-il)-5-metoxi-fenil]-carbámico (ejemplo J5) (89 mg, 0,25 mmoles) y 3-(2,2-dimetil-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-il)-benzonitrilo (ejemplo L1) (63 mg, 0,275 mmoles) de acuerdo con el procedimiento general M. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blancuzco (72 mg).

20 EM (ISP) 531 [(M+H⁺); PF 172°C.

Ejemplo M20

Ester butílico del ácido (2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-4-pirrol-1-il-fenil)-carbámico

25 El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butílico del ácido (2-amino-4-pirrol-1-il-fenil)-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. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (140 mg).

EM (ISP) 487 [(M+H⁺); PF 81-84°C.

5

Ejemplo M21

Ester terc.-butílico del ácido (5-cianometil-2-[3-(3-imidazol-1-il-fenil)-3-oxo-propionilamino]-4-yodo-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir del éster
10 terc.-butílico del ácido (2-amino-5-cianometil-4-yodo-fenil)-carbámico (ejemplo J6) (363 mg, 0,973 mmoles) y 6-(3-imidazol-1-il-fenil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxin-4-ona (ejemplo L3) (411 mg, 1,52 mmoles), de acuerdo con el procedimiento general M. El producto se obtuvo en forma de un
15 aceite de color amarillo (523 mg).

EM (ISP) 586,0 [(M+H⁺).

Ejemplo M22

Ester terc.-butílico del ácido (2-[3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino]-5-morfolin-4-il-4-trifluormetil-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir del éster
terc.-butílico del ácido (2-amino-5-morfolin-4-il-4-trifluormetil-fenil)-carbámico (ejemplo J1) (181 mg, 0,5 mmoles) y 3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-oxo-propionico (ejemplo K7) (150 mg, 0,5 mmoles) de acuerdo con el
25 procedimiento general M. El producto se obtuvo en forma de una sustancia amorfa de color amarillo (114 mg).

EM (ISN) 586,0 [(M-H⁻).

Ejemplo M23

Ester terc.-butílico del ácido (RS)-[5-morfolin-4-il-2-(3-oxo-3-{3-[3-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-5-il]-fenil}-propionilamino)-4-trifluormetil-fenil]-carbá-
5 mico

El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butílico del ácido (2-amino-5-morfolin-4-il-4-trifluormetil-fenil)-carbámico (ejemplo J1) (181 mg, 0,5 mmoles) y éster terc.-butílico del ácido (RS)-3-oxo-3-{3-[3-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-5-il]-fenil}-propiónico (ejemplo K10) (201 mg, 0,5 mmoles) de acuerdo con el procedimiento general M. El producto se obtuvo en forma de una sustancia amorfa de color amarillo (57 mg).

EM (ISP) 689,0 [(M+H)⁺].

15

Ejemplo M24

Ester terc.-butílico del ácido (2-(3-[3-(5-dimetilaminometil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino)-5-morfolin-4-il-4-trifluormetil-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butílico del ácido (2-amino-5-morfolin-4-il-4-trifluormetil-fenil)-carbámico (ejemplo J1) (181 mg, 0,5 mmoles) y éster terc.-butílico del ácido 3-[3-(5-dimetilaminometil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-3-oxo-propiónico (ejemplo K8) (172 mg, 0,5 mmoles) de acuerdo con el procedimiento general M. El producto se obtuvo en forma de una sustancia amorfa de color amarillo (179 mg).

EM (ISN) 630 [(M-H)⁻].

25

Ejemplo M25

Ester terc.-butílico del ácido (2-{3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-tiomorfolin-4-il-4-trifluormetil-fenil)-carbámico

5 El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butílico del ácido (2-amino-5-tiomorfolin-4-il-4-trifluormetil-fenil)-carbámico (ejemplo J7) (189 mg, 0,5 mmoles) y éster terc.-butílico del ácido 3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propiónico (ejemplo K4) (170
10 mg, 0,56 mmoles) de acuerdo con el procedimiento general M. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (302 mg).

EM (ISN) 603,0 [(M-H)⁻].

Ejemplo M26

15 Ester terc.-butílico del ácido (2-[3-(2-ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propionilamino]-5-tiomorfolin-4-il-4-trifluormetil-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butílico del ácido (2-amino-5-tiomorfolin-4-il-4-trifluormetil-fenil)-carbámico (ejemplo J7) (189 mg, 0,5
20 mmoles) y éster terc.-butílico del ácido 3-(2-ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propiónico (ejemplo K3) (150 mg, 0,61 mmoles) de acuerdo con el procedimiento general M. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (273
25 mg).

EM (ISN) 548,1 [(M-H)⁻]; PF 53-55°C.

Ejemplo M27

Ester terc.-butílico del ácido (RS)-[5-(1,1-dioxo-

1]6-tiomorfolin-4-il-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-4-trifluormetil-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir del éster
5 terc.-butílico del ácido [2-amino-5-(1,1-dioxo-1]6-tiomorfolin-4-il)-4-trifluormetil-fenil]-carbámico (ejemplo J8) y éster terc.-butílico del ácido (RS)-3-oxo-3-{3-[3-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-5-il]-fenil}-propiónico (ejemplo K10) de acuerdo con el procedimiento general
10 M. El producto se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo claro (235 mg).

EM (ISP) 737,2 [(M+H)⁺].

Ejemplo M28

Ester terc.-butílico del ácido {2-[3-(2-ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propionilamino]-5-metoxi-4-trifluormetil-fenil}-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir del éster
terc.-butílico del ácido (2-amino-5-metoxi-4-trifluormetil-fenil)-carbámico (ejemplo J9) (306 mg, 1,0 mmoles) y
20 éster terc.-butílico del ácido 3-(2-ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propiónico (ejemplo K3) (246 mg, 1,0 mmoles) de acuerdo con el procedimiento general M. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (333 mg).

EM (ISP) 479 [(M+H)⁺]; PF 92-119°C.

25 Ejemplo M29

Ester terc.-butílico del ácido (5-metoxi-2-[3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino]-4-trifluormetil-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butílico del ácido (2-amino-5-metoxi-4-trifluormetilfenil)-carbámico (ejemplo J9) (306 mg, 1,0 mmoles) y éster terc.-butílico del ácido 3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propiónico (ejemplo K4) (301 mg, 1,0 mmoles) de acuerdo con el procedimiento general M. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blancuzco (301 mg).

EM (ISP) 534 [(M+H)⁺]; PF 176°C.

10

Ejemplo M30

Ester terc.-butílico del ácido (RS)-[5-metoxi-2-(3-oxo-3-[3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil)-propionilamino)-4-trifluormetil-fenil]-carbámico

15

El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butílico del ácido (2-amino-5-metoxi-4-trifluormetilfenil)-carbámico (ejemplo J9) (306 mg, 1,0 mmoles) y éster terc.-butílico 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 mmoles), de acuerdo con el procedimiento general M. El producto se obtuvo en forma de una sustancia amorfa de color amarillo (446 mg).

EM (ISN) 632 [(M-H)⁻].

Ejemplo M31

25

Ester terc.-butílico del ácido (RS)-[5-morfolin-4-il-2-(3-oxo-3-[3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-3-il]-fenil)-propionilamino)-4-trifluormetil-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butílico del ácido (2-amino-5-morfolin-4-il-4-trifluormetil-fenil)-carbámico (ejemplo J1) y éster terc.-butílico del ácido (RS)-3-oxo-3-(3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-3-il]-fenil)-propiónico (ejemplo K11) de acuerdo con el procedimiento general M. El producto se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo claro (774 mg).

EM (ISN) 687,2 [(M-H)⁻].

10

Ejemplo M32

Ester terc.-butílico del ácido {5-morfolin-4-il-2-[3-oxo-3-(3-pirazol-1-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluormetil-fenil}-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butílico del ácido (2-amino-5-morfolin-4-il-4-trifluormetil-fenil)-carbámico (ejemplo J1) (361 mg, 1,0 mmoles) y éster terc.-butílico del ácido 3-oxo-3-(3-pirazol-1-il-fenil)-propiónico (ejemplo K12) (286 mg, 1,0 mmoles) de acuerdo con el procedimiento general M. El producto se obtuvo en forma de una sustancia amorfa de color amarillo (367 mg).

EM (ISN) 572 [(M-H)⁻].

Ejemplo M33

Ester terc.-butílico del ácido {5-morfolin-4-il-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-4-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluormetil-fenil}-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butílico del ácido (2-amino-5-morfolin-4-il-4-tri-

fluormetil-fenil)-carbámico (ejemplo J1) (434 mg, 1,2 mmoles) y éster terc.-etílico del ácido 3-oxo-3-(3-[1,2,4] triazol-4-il-fenil)-propiónico [CAS n° 335255-97-5] (259 mg, 1,0 mmoles), de acuerdo con el procedimiento general

5 M. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blancuzco (372 mg).

EM (ISP) 457,4 [(M+H)⁺]; PF 151-160°C.

Ejemplo M34

Ester terc.-butílico del ácido (RS)-[5-fluor-2-(3-oxo-3-(3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil)-propionilamino)-4-trifluormetil-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butílico del ácido (2-amino-5-fluor-4-trifluormetil-fenil)-carbámico (ejemplo J10) (294 mg, 1,0 mmoles) y éster terc.-butílico del ácido (RS)-3-oxo-3-(3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil)-propiónico (ejemplo K5) (442 mg, 1,1 mmoles) de acuerdo con el procedimiento general M. El producto se obtuvo en forma

20 de un sólido de color naranja (509 mg).

EM (ISN) 620,1 [(M-H)⁻]; PF 42-45°C.

Ejemplo M35

Ester terc.-butílico del ácido (RS)-[5-etoxi-2-(3-oxo-3-(3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil)-propionilamino)-4-trifluormetil-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butílico del ácido (2-amino-5-etoxi-4-trifluormetil-

fenil)-carbámico (ejemplo J11) (641 mg, 2,0 mmoles) y éster terc.-butilico del ácido (RS)-3-oxo-3-(3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil)-propiónico (ejemplo K5) (803 mg, 2,0 mmoles) de acuerdo con el procedimiento general M. El producto se obtuvo en forma de una sustancia amorfa de color amarillo (916 mg).

EM (ISN) 646 [(M-H)⁻].

Ejemplo M36

Ester terc.-butilico del ácido (2-[3-(2-ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propionilamino]-5-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butilico del ácido (2-amino-5-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-carbámico (ejemplo J11) (160 mg, 0,5 mmoles) y éster terc.-butilico del ácido 3-(2-ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propiónico (ejemplo K3) (123 mg, 0,5 mmoles) de acuerdo con el procedimiento general M. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (159 mg).

EM (ISN) 491 [(M-H)⁻]; PF 51°C.

20

Ejemplo M37

Ester terc.-butilico del ácido (5-etoxi-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluormetil-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butilico del ácido (2-amino-5-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-carbámico (ejemplo J11) (240 mg, 0,75 mmoles) y 2,2-dimetil-6-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-[1,3]dioxin-4-ona (ejemplo L9) (215 mg, 0,75 mmoles) de acuerdo con el

procedimiento general M. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blancuzco (245 mg).

EM (ISN) 532 [(M-H)⁻]; PF 175°C.

Ejemplo M38

5 Ester terc.-butílico del ácido {5-metoxi-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 del éster terc.-butílico del ácido (2-amino-5-metoxi-4-trifluormetil-fenil)-carbámico (ejemplo J9) (306 mg, 1,0 mmoles) y
10 2,2-dimetil-6-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-[1,3]dioxin-4-ona (ejemplo L9) (271 mg, 1,0 mmoles) de acuerdo con el procedimiento general M. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (394 mg).

15 EM (ISN) 518,1 [(M-H)⁻].

Ejemplo M39

Ester terc.-butílico del ácido {2-[3-(2-ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propionilamino]-5-metil-4-trifluormetil-fenil}-carbámico

20 El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butílico del ácido (2-amino-5-metil-4-trifluormetil-fenil)-carbámico (ejemplo J15) y éster terc.-butílico del ácido 3-(2-ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propiónico (ejemplo K3) de acuerdo con el procedimiento general M. El producto
25 se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (250 mg).

EM (ISN) 461,2 [(M-H)⁻]; PF 181°C (descomp.)

Ejemplo M40

Ester terc.-butílico del ácido (5-ciano-2-[3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-4-morfolin-4-il-fenil)-carbámico

5 El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butílico del ácido (2-amino-4-ciano-5-morfolin-4-il-fenil)-carbámico (ejemplo J12) (318 mg, 1,0 mmoles) y el éster terc.-butílico del ácido 3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-propiónico (ejemplo K2) (245 mg, 1,0 mmoles) de acuerdo
10 con el procedimiento general M. El producto se obtuvo en forma de una espuma de color pardo claro (290 mg, 59%).

EM (ISP) 490,3 [(M+H⁺).

Ejemplo M41

Ester terc.-butílico del ácido (RS)-[4-ciano-5-morfolin-4-il-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 del éster terc.-butílico del ácido (2-amino-4-ciano-5-morfolin-4-il-fenil)-carbámico (ejemplo J12) (318 mg, 1,0 mmoles) y éster terc.-butílico 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 mmoles) de acuerdo con
20 el procedimiento general M. El producto se obtuvo en forma de una espuma de color pardo claro (370 mg, 57%).

EM (ISP) 644,2 [(M-H)⁻].

Ejemplo M42

Ester terc.-butílico del ácido (4-ciano-2-[3-(3-

metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino)-5-morfo-
lin-4-il-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir del éster
terc.-butílico del ácido (2-amino-4-ciano-5-morfolin-4-il-
5 fenil)-carbámico (ejemplo J12) (318 mg, 1,0 mmoles) y el
éster terc.-butílico del ácido 3-[3-(3-metil-isoxazol-5-
il)-fenil]-3-oxo-propiónico (ejemplo K4) (301 mg, 1,0 mmo-
les) de acuerdo con el procedimiento general M. El produc-
to se obtuvo en forma de una espuma de color pardo claro
10 (400 mg, 73%).

EM (ISP) 544,3 [(M-H⁻).

Ejemplo M43

Ester terc.-butílico del ácido (4-ciano-2-{3-[3-(3-
metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino)-5-morfo-
15 lin-4-il-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir del éster
terc.-butílico del ácido (2-amino-4-ciano-5-tiomorfolin-4-
il-fenil)-carbámico (ejemplo J13) (334 mg, 1,0 mmoles) y
el éster terc.-butílico del ácido 3-[3-(3-metil-isoxazol-
20 5-il)-fenil]-3-oxo-propiónico (ejemplo K4) (301 mg, 1,0
mmoles) de acuerdo con el procedimiento general M. El pro-
ducto se obtuvo en forma de una espuma de color pardo cla-
ro (400 mg, 78%).

EM (ISP) 562,3 [(M+H⁺).

25 Ejemplo M44

Ester terc.-butílico del ácido (RS)-[5-cloro-2-(3-
oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]tri-
azol-1-il]-fenil}-propionilamino)-4-trifluormetil-fenil]-

141
158

carbámico

El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butílico del ácido (2-amino-5-cloro-4-trifluormetil-fenil)-carbámico (ejemplo J14) (774 mg, 2,49 mmoles) y éster terc.-butílico del ácido (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahi-

5 dro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propiónico (ejemplo K5) (1,0 mg, 2,49 mmoles) de acuerdo con el procedimiento general M. El producto se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo claro (790 mg, 50%).

10 EM (ISP) 635,9 [(M-H)⁻].

Ejemplo M45

Ester terc.-butílico del ácido (5-cloro-2-{3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluormetil-fenil)-carbámico

15 El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butílico del ácido (2-amino-5-cloro-4-trifluormetil-fenil)-carbámico (ejemplo J14) (311 mg, 1,0 mmoles) y éster terc.-butílico del ácido 3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propiónico (ejemplo K4) (301 mg, 1,0 mmoles)

20 de acuerdo con el procedimiento general M. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blancuzco (210 mg, 39%).

EM (ISP) 536,1 [(M-H)⁻]; PF 172°C.

Ejemplo M46

25 Ester terc.-butílico del ácido (RS)-[5-metil-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-4-trifluormetil-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir del éster
terc.-butílico del ácido (2-amino-5-metil-4-trifluormetil-
fenil)-carbámico (ejemplo J15) (1,0 g, 3,44 mmoles) y és-
ter terc.-butílico del ácido (RS)-3-oxo-3-{3-[5-(tetrahi-
dro-píran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-pro-
piónico (ejemplo K5) (1,38 mg, 3,44 mmoles) de acuerdo con
el procedimiento general M. El producto se obtuvo en forma
de una espuma de color blancuzco claro (910 mg, 43%).

EM (ISP) 616,1 [(M-H)⁻].

10

Ejemplo M47

Ester terc.-butílico del ácido (5-metil-2-{3-[3-(3-
metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-tri-
fluormetil-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir del éster
terc.-butílico del ácido (2-amino-5-metil-4-trifluormetil-
fenil)-carbámico (ejemplo J15) (290 mg, 1,0 mmoles) y és-
ter terc.-butílico del ácido 3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-
fenil]-3-oxo-propiónico (ejemplo K4) (301 mg, 1,0 mmoles)
de acuerdo con el procedimiento general M. El producto se
obtuvo en forma de un sólido de color blanco (240 mg,
46%).

EM (ISP) 516,2 [(M-H)⁻].

Ejemplo M48

Ester terc.-butílico del ácido (5-cloro-2-{3-oxo-3-
(3-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-propionilamino}-4-trifluor-
metil-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir del éster
terc.-butílico del ácido (2-amino-5-cloro-4-trifluormetil-

fenil)-carbámico (ejemplo J14) (311 mg, 1,0 mmoles) y del
éster terc.-butílico del ácido 3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-
1-il-fenil)-propiónico (ejemplo K15) (287 mg, 1,0 mmoles)
de acuerdo con el procedimiento general M. El producto se
5 obtuvo en forma de una espuma de color blanco (360 mg,
69%).

EM (ISP) 522,0 [(M-H)⁻].

Ejemplo M49

Ester terc.-butílico del ácido (5-cloro-2-[3-(3-imidazol-1-il-fenil)-3-oxo-propionilamino]-4-trifluormetil-fenil)-carbámico
10

El compuesto del título se preparó a partir del éster
terc.-butílico del ácido (2-amino-5-cloro-4-trifluormetil-
fenil)-carbámico (ejemplo J14) (311 mg, 1,0 mmoles) y és-
15 ter terc.-butílico del ácido 3-(3-imidazol-1-il-fenil)-3-
oxo-propiónico (ejemplo K16) (286 mg, 1,0 mmoles), de
acuerdo con el procedimiento general M. El producto se ob-
tuvo en forma de una espuma de color amarillo claro (160
mg, 31%).

20 EM (ISP) 521,0 [(M-H)⁻].

Ejemplo M50

Ester terc.-butílico del ácido (5-cloro-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluor-
metil-fenil)-carbámico
25

El compuesto del título se preparó a partir del éster
terc.-butílico del ácido (2-amino-5-cloro-4-trifluormetil-
fenil)-carbámico (ejemplo J14) (311 mg, 1,0 mmoles) y del
éster etílico del ácido 3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fe-

nil)-propiónico (ejemplo K1) (259 mg, 1,0 mmoles), de acuerdo con el procedimiento general M. El producto se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro (340 mg, 65%).

5 EM (ISP) 522,0 [(M-H)⁻].

Ejemplo M51

Ester terc.-butílico del ácido (5-metil-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil)-carbámico

10 El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butílico del ácido (2-amino-5-metil-4-trifluormetil-fenil)-carbámico (ejemplo J15) (290 mg, 1,0 mmoles) y del éster terc.-butílico del ácido 3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-propiónico (ejemplo K15) (287 mg, 1,0 mmoles)
15 de acuerdo con el procedimiento general M. El producto se obtuvo en forma de una espuma de color blanco (420 mg, 83%).

EM (ISP) 502,1 [(M-H)⁻].

Ejemplo M52

20 Ester terc.-butílico del ácido (5-metil-2-[3-(3-imidazol-1-il-fenil)-3-oxo-propionilamino]-4-trifluormetil-fenil)-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butílico del ácido (2-amino-5-metil-4-trifluormetil-fenil)-carbámico (ejemplo J15) (290 mg, 1,0 mmoles) y éster terc.-butílico del ácido 3-(3-imidazol-1-il-fenil)-3-oxo-propiónico (ejemplo K16) (286 mg, 1,0 mmoles), de
25 acuerdo con el procedimiento general M. El producto se ob-

tuvo en forma de una espuma de color amarillo claro (380 mg, 76%).

EM (ISP) 501,2 [(M-H)⁻].

Ejemplo M53

5 Ester terc.-butílico del ácido [5-metil-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 del éster terc.-butílico del ácido (2-amino-5-metil-4-trifluormetil-fenil)-carbámico (ejemplo J15) (290 mg, 1,0 mmoles) y del
10 éster etílico del ácido 3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-propiónico (ejemplo K1) (259 mg, 1,0 mmoles), de acuerdo con el procedimiento general M. El producto se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro (300
15 mg, 60%).

EM (ISP) 502,1 [(M-H)⁻].

Ejemplo M54

20 Ester terc.-butílico del ácido [5-metil-2-[3-oxo-3-(3-pirazol-1-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluormetil-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butílico del ácido (2-amino-5-metil-4-trifluormetil-fenil)-carbámico (ejemplo J15) (290 mg, 1,0 mmoles) y del
éster terc.-butílico del ácido 3-oxo-3-(3-pirazol-1-il-fenil)-propiónico (ejemplo K12) (286 mg, 1,0 mmoles) de
25 acuerdo con el procedimiento general M. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (370 mg, 74%).

EM (ISP) 503,3 [(M+H)⁺]; PF 172°C.

Ejemplo M55

Ester terc.-butilico del ácido (RS)-[5-cloro-2-(3-oxo-3-[3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,4]triazol-1-il]-fenil)-propionilamino]-4-trifluormetil-fenil]-carbámico

El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butilico del ácido (2-amino-5-cloro-4-trifluormetil-fenil)-carbámico (ejemplo J14) (900 mg, 2,90 mmoles) y éster terc.-butilico del ácido (RS)-3-oxo-3-[3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,4]triazol-1-il]-fenil)-propiónico (ejemplo K14) (1,16 g, 2,90 mmoles) de acuerdo con el procedimiento general M. El producto se obtuvo en forma de una espuma de color amarillo claro (790 mg, 43%).

EM (ISP) 635,3 [(M-H)⁺].

Procedimiento general N

Preparación de las 4-aril-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2-onas;

Una solución o suspensión del éster terc.-butilico del ácido {2-[3-aril-3-oxo-propionilamino]-fenil}-carbámico ó éster terc.-butilico del ácido {2-[3-aril-3-oxo-propionilamino]-fenil}-carbámico (1,0 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 ml) [puede añadirse anisol ó 1,3-dimetoxibenceno (5-15 mmoles) si es necesario], se trató con TFA (0,5-5,0 ml) a 0°C y se continuó agitando a 23°C hasta que la CCF indicó que todo el material de partida se había consumido.

Procesado del procedimiento a: El disolvente se eliminó al vacío, el residuo se trató con una poca cantidad de éter, con lo que cristalizó. El sólido se agitó con solución saturada de NaHCO₃ ó solución 1M de Na₂CO₃, se filtró,

se lavó con H₂O y éter o mezclas de éter/THF/MeOH y se secó para dar el compuesto del título, el cual si es necesario puede purificarse por cristalización con 1,4-dioxano o mediante cromatografía de columna sobre sílica gel con ciclohexano/EtOAc o EtOAc/EtOH.

Procesado del procedimiento b: La mezcla de reacción se diluyó con DCM ó EtOAc, se lavó con solución saturada de NaHCO₃ ó solución 1M de Na₂CO₃, sal muera y se secó con MgSO₄ ó Na₂SO₄. La eliminación del disolvente al vacío dejó un material que pudo triturarse con éter o mezclas de éter/THF/MeOH para dar el compuesto del título, o el cual si es necesario puede purificarse por cristalización con 1,4-dioxano o por cromatografía de columna sobre sílica gel con ciclohexano/EtOAc ó EtOAc/EtOH.

15 Ejemplo 1

4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-7-morfolin-4-il-8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona.

El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butílico del ácido (RS)-[5-morfolin-4-il-2-(3-oxo-3-(3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-propionilamino)-4-trifluormetil-fenil]-carbámico (ejemplo M1) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de acuerdo con el procedimiento general N. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blancuzco (51 mg).

EM (ISP) 487 [(M+H)⁺]; PF 200°C.

Ejemplo 2

4-(8-morfolin-4-il-4-oxo-7-trifluormetil-4,5-dihidro-

3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-piridin-2-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir del éster
terc.-butílico del ácido {2-[3-(2-ciano-piridin-4-il)-3-
oxo-propionilamino]-5-morfolin-4-il-4-trifluormetil-fe-
nil)-carbámico (ejemplo M2) por tratamiento con TFA en
CH₂Cl₂ de acuerdo con el procedimiento general N. El pro-
ducto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo
(11 mg).

EM (ISP) 416 [(M+H)⁺]; PF 220°C.

10

Ejemplo 3

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

El compuesto del título se preparó a partir del éster
terc.-butílico del ácido {2-[3-[3-(3-metil-isoxazol-5-
il)-fenil]-3-oxo-propionilamino]-5-morfolin-4-il-4-tri-
fluormetil-fenil)-carbámico (ejemplo M3) mediante trata-
miento con TFA en CH₂Cl₂ de acuerdo con el procedimiento
general N. El producto se obtuvo en forma de un sólido de
color blancuzco (29 mg).

20

EM (ISP) 471 [(M+H)⁺]; PF 170°C.

Ejemplo 4

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

El compuesto del título se preparó a partir del éster
terc.-butílico del ácido {2-[3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-pro-
pionilamino]4-pirrol-1-il-fenil)-carbámico (ejemplo M5)
mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de acuerdo con el
procedimiento general N. El producto se obtuvo en forma

25

de un sólido de color amarillo (1,51 g).

Alternativamente, el compuesto del título puede también prepararse a partir de la (3-(3-ciano-fenil)-N-(2-nitro-5-pirrol-1-il-fenil)-3-oxo-propionamida (ejemplo M4) mediante ciclación reductora con $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en EtOH a 70°C de acuerdo con el procedimiento general J (método b). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color oliva (161 mg).

EM (EI) 326 (M^+); PF 219°C.

10

Ejemplo 5

4-(2-cloro-fenil)-1-[2-(3-ciano-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-7-il]-1H-pirrol-3-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de la N-{5-[3-(2-cloro-fenil)-4-ciano-pirrol-1-il]-2-nitro-fenil}-3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-propionamida (ejemplo M6) mediante ciclación reductora con Fe/HOAc en THF/ H_2O a 80°C de acuerdo con el procedimiento general J (método d). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (164 mg).

20

EM (EI) 461 (M^+) y 463 [$(\text{M}+2)^+$]; PF 252°C (descomp.).

Ejemplo 6

1-[2-(3-ciano-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-7-il]-4-fenil-1H-pirrol-3-carbonitrilo,

25

El compuesto del título se preparó a partir de la 3-(3-ciano-fenil)-N-[5-(3-ciano-4-fenil-pirrol-1-il)-2-nitro-fenil]-3-oxo-propionamida (ejemplo M7) mediante la ciclación reductora con Fe/HOAc en THF/ H_2O a 80°C de

acuerdo con el procedimiento general J (método d). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (206 mg).

EM (EI) 427 (M⁺); PF 274°C (descomp.).

5

Ejemplo 7

4-(3-yodo-fenil)-8-pirrol-1-il-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

El compuesto del título se preparó a partir de la 3-(3-yodo-fenil)-N-(2-nitro-4-pirrol-1-il-fenil)-3-oxo-propionamida (ejemplo M8) mediante ciclación reductora con SnCl₂.2H₂O en EtOH a 70°C de acuerdo con el procedimiento general J (método b). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color oliva (624 mg).

EM (EI) 427 (M⁺); PF 215-217°C (descomp.).

15

Ejemplo 8

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

Una mezcla de 4-(3-yodo-fenil)-8-pirrol-1-il-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (ejemplo 7) (214 mg, 0,5 mmoles), Pd(OAc)₂ (4 mg, 3 moles%), PPh₃ (8 mg, 8 moles%) y HDMS (0,52 ml, 2,5 mmoles) en DMF (2 ml) se agitó en atmósfera de CO a 60°C durante 4 horas. La mezcla se disolvió en EtOAc, se lavó con HCl 1N, solución saturada de NaHCO₃ y sal muera, se secó con MgSO₄. La eliminación del disolvente al vacío dejó un sólido de color pardo oscuro, el cual se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílica gel con EtOAc/MeOH 95:5. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pardo (97

mg).

EM (EI) 344 (M⁺); PF 238-239°C (descomp.).

Ejemplo 9

3-(8-yodo-4-oxo-7-pirrol-1-il-4,5-dihidro-3H-benzo[b]
5 [1,4]diazepin-2-il)-benzonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de la
3-(3-ciano-fenil)-N-(4-yodo-2-nitro-5-pirrol-1-il-fenil)-
3-oxo-propionamida (ejemplo M9) mediante la ciclación re-
ductora con SnCl₂.2H₂O en EtOH a 70°C de acuerdo con el
10 procedimiento general J (método b). El producto se obtuvo
en forma de un sólido de color amarillo (344 mg).

EM (EI) 452 (M⁺); PF 215°C.

Ejemplo 10

3-[8-(2-metoxi-etoxi)-4-oxo-7-pirrol-1-il-4,5-dihi-
15 dro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]benzonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir del éster
terc.-butílico del ácido [2-(3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-pro-
pionil-amino)-5-(2-metoxi-etoxi)-4-pirrol-1-il-fenil]-car-
bámico (ejemplo M10) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂,
20 de acuerdo con el procedimiento general N. El producto se
obtuvo en forma de un sólido de color beige (22 mg).

EM (EI) 400 (M⁺); PF 189-195°C.

Ejemplo 11

3-[7-(3-hidroximetil-pirrol-1-il)-4-oxo-4,5-dihidro-
25 3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]benzonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de la 3-
(3-ciano-fenil)-N-[5-(3-hidroximetil-pirrol-1-il)-2-ni-
tro-fenil]-3-oxo-propionamida (ejemplo M11) mediante ci-

clación reductora con Fe/HOAc en THF/H₂O a 60°C de acuerdo con el procedimiento general J (método d). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (18 mg).

EM (EI) 356 (M⁺).

5

Ejemplo 12

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

El compuesto del título se preparó a partir de la 3-(3-ciano-fenil)-N-[2-nitro-5-(3-fenil-pirrol-1-il)-fe-
10 nil]-3-oxo-propionamida (ejemplo M12) mediante ciclación reductora con Fe/HOAc en THF/H₂O a 80°C de acuerdo con el procedimiento general J (método d). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (11 mg).

EM (EI) 402 (M⁺).

15

Ejemplo 13

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

El compuesto del título se preparó a partir de la 3-(3-ciano-fenil)-N-[5-(3-metoximetil-pirrol-1-il)-2-nitro-
20 fenil]-3-oxo-propionamida (ejemplo M13) mediante ciclación reductora con Fe/HOAc en THF/H₂O a 80°C de acuerdo con el procedimiento general J (método d). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (62 mg).

EM (EI) 370 (M⁺).

25

Ejemplo 14

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

El compuesto del título se preparó a partir de la 3-

173
170

(3-ciano-fenil)-N-[5-(2-metoximetil-pirrol-1-il)-2-nitro-fenil]-3-oxo-propionamida (ejemplo M14) mediante ciclación reductora con Fe/HOAc en THF/H₂O a 80°C de acuerdo con el procedimiento general J (método d). El producto se
5 obtuvo en forma de un sólido de color pardo (178 mg).

EM (EI) 370 (M⁺); PF > 197°C (descomp.).

Ejemplo 15

Ester metílico del ácido 1-[2-(3-ciano-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-7-il]-1H-pirrol-2-carboxílico
10

El compuesto del título se preparó a partir del éster metílico del ácido 1-[3-[3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-4-nitro-fenil]-1H-pirrol-2-carboxílico (ejemplo M15) mediante ciclación reductora con Fe/HOAc en THF/H₂O a
15 80°C, de acuerdo con el procedimiento general J (método d). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (323 mg).

EM (EI) 384 (M⁺); PF > 207°C (descomp.).

Ejemplo 16

20 4-(3-imidazol-1-il-fenil)-8-pirrol-1-il-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butilico del ácido {2-[3-(3-imidazol-1-il-fenil)-3-oxo-propionilamino]-4-pirrol-1-il-fenil}-carbámico (ejemplo M17) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de acuerdo
25 con el procedimiento general N. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (1,03 g).

Alternativamente, el compuesto del título puede tam-

bién prepararse a partir de la 3-(3-imidazol-1-il-fenil)-
N-(2-nitro-5-pirrol-1-il-fenil)-3-oxo-propionamida (ejem-
plo M16) mediante ciclación reductora con Fe/HOAc en THF/
H₂O a 60°C de acuerdo con el procedimiento general J (mé-
5 todo d). El producto se obtuvo en forma de un sólido de
color pardo (100 mg).

EM (EI) 367 (M⁺); PF > 220°C

Ejemplo 17

10 3-[8-metoxi-4-oxo-7-pirrol-1-il-4,5-dihidro-3H-ben-
zo(b)[1,4]diazepin-2-il)-benzonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir del éster
butílico del ácido (2-[3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-propionil-
amino]-5-metoxi-4-pirrol-1-il-fenil)-carbámico (ejemplo
M18) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de acuerdo con
15 el procedimiento general N. El producto se obtuvo en forma
de un sólido de color amarillo (10 mg).

EM (EI) 356 (M⁺).

Ejemplo 18

20 3-[7-(2-terc-butil-pirrol-1-il)-8-metoxi-4-oxo-4,5-
dihidro-3H-benzo(b)[1,4]diazepin-2-il]-benzonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir del éster
butílico del ácido (4-(2-terc.-butil-pirrol-1-il)-2-[3-(3-
ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-5-metoxi-fenil)-carbá-
mico (ejemplo M19) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂,
25 de acuerdo con el procedimiento general N. El producto se
obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (22 mg).

EM (EI) 412 (M⁺); PF > 250°C.

Ejemplo 19Ester etílico del ácido 2-[3-(4-oxo-7-pirrol-1-il-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-fenil]-tiazol-4-carboxílico

5 Una mezcla de 3-(4-oxo-7-pirrol-1-il-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-tiobenzamida [preparada a partir del 3-(4-oxo-7-pirrol-1-il-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-benzonitrilo (ejemplo 4) como sigue: A una solución de hexametildisiltiano (1,38 ml, 6,5 mmoles)

10 en 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (6 ml), se añadió a 23°C metóxido de sodio (0,34 g, 6,3 mmoles). La mezcla se agitó durante 15 minutos y la solución azul formada se añadió a continuación a una solución de 3-(4-oxo-7-pirrol-1-il-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-benzonitrilo (ejem-

15 plo 4) (0,98 g, 3 mmoles) en 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (9 ml). La mezcla se agitó durante 3 horas a 23°C y a continuación se vertió sobre H₂O (200 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó al vacío. El aceite resultante se agitó durante

20 0,5 horas con H₂O (150 ml) y el precipitado formado se aisló por filtración y se secó obteniéndose el 3-(4-oxo-7-pirrol-1-il-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-tiobenzamida (0,86 g) en forma de un sólido de color amarillo claro, PF 198-201°C (descomp.), EM (ISN) 359,0 [(M-H)⁺].] (0,3 g, 0,84 mmoles) y bromopiruvato de etilo (0,16 ml, 1,26 mmoles) en etanol (4 ml), se calentó a reflujo durante 20 minutos. La solución se evaporó al vacío y el residuo se trituró con EtOAc obteniéndose el compuesto del

25

título (0,24 g) en forma de un sólido de color amarillo claro.

EM (ISP) 455,2 [(M-H)⁻]; PF 198-201°C.

Ejemplo 20

5 4-[3-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-fenil]-8-pirrol-1-il-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

A una suspensión en agitación del éster etílico del ácido 2-[3-(4-oxo-7-pirrol-1-il-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-fenil]-tiazol-4-carboxílico (ejemplo 10 19) (0,34 g, 0,75 mmoles) en THF (35 ml) se añadió a -20°C durante 40 minutos en 3 porciones una solución 3,5M de dihidro-bis(2-metoxietoxi)aluminato de sodio en tolueno (0,94 ml, 3,3 mmoles). La agitación se continuó a -20°C durante 20 minutos, y la mezcla de reacción se vertió a 15 continuación en ácido acético acuoso al 10% enfriado con hielo. El producto se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó sucesivamente con H₂O, solución saturada de Na₂CO₃ y sal muera, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó al vacío. El 20 residuo se trituró con metanol para dar el compuesto del título (0,28 g) en forma de un sólido de color amarillo.

EM (ISN) 413,1 [(M-H)⁻]; PF 238-240°C.

Ejemplo 21

8-pirrol-1-il-4-(3-[1,2,3]triazol-1-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

25 El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butilico del ácido [2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-4-pirrol-1-il-fenil]-carbámico (ejemplo M20) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de

acuerdo con el procedimiento general N. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (36 mg).

EM (ISP) 369 [(M+H)⁺]; PF 206-209°C.

5

Ejemplo 22

4-(3-oxazol-1-il-fenil)-8-pirrol-1-il-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butilico del ácido (2-amino-4-pirrol-1-il-fenil)-carbámico (ejemplo J2) (137 mg) y 2,2-dimetil-6-(3-oxazol-2-il-fenil)-[1,3]dioxin-4-ona (ejemplo L5) (271 mg) de acuerdo con el procedimiento general M. El material obtenido se desprotegió y cicló mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de acuerdo con el procedimiento general N. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (83 mg).

EM (ISP) 369,2 [(M+H)⁺]; PF 251-253°C.

Ejemplo 23

Ester etílico del ácido 5-[3-(4-oxo-7-pirrol-1-il-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-fenil]-oxazol-4-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butilico del ácido (2-amino-4-pirrol-1-il-fenil)-carbámico (ejemplo J2) (164 mg) y del éster etílico del ácido 5-[3-(2,2-dimetil-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-il)-fenil]-oxazol-4-carboxílico (ejemplo L6) (206 mg) de acuerdo con el procedimiento general M. El material obtenido se desprotegió y se cicló mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂

de acuerdo con el procedimiento general N. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (63 mg).

EM (ISP) 441,2 [(M+H)⁺]; PF 222-224°C.

Ejemplo 24

5 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 5-[3-(4-oxo-7-pirrol-1-il-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-fenil]-oxazol-4-carboxílico

Una solución del éster etílico del ácido 5-[3-(4-oxo-7-pirrol-1-il-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-fenil]-oxazol-4-carboxílico (ejemplo 23) (35 mg) en 2-amino-etanol (1 ml) se agitó a 50°C durante 4 horas. La mezcla se repartió entre H₂O y EtOAc. La capa orgánica se secó y se evaporó al vacío, y el residuo se trituró con EtOAc para dar el compuesto del título (20 mg) en forma de
10 un sólido de color amarillo claro.
15

EM (ISP) 456,4 [(M+H)⁺]; PF 228-230°C.

Ejemplo 25

20 Ester metílico del ácido 2-[3-(4-oxo-7-pirrol-1-il-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-fenil]-oxazol-4-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butílico del ácido (2-amino-4-pirrol-1-il-fenil)-carbámico (ejemplo J2) (680 mg) y el éster metílico del ácido 2-[3-(2,2-dimetil-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-il)-fenil]-oxazol-4-carboxílico (ejemplo L7) (820 mg) de acuerdo con
25 el procedimiento general M. El material obtenido se desprotegió y se cicló mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de acuerdo con el procedimiento general N. El producto se

29
176

obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (770 mg).

EM (ISP) 433,2 [(M+H)⁺]; PF 240-245°C (descomp.).

Ejemplo 26

5 4-[3-(4-hidroximetil-oxazol-2-il)-fenil]-8-pirrol-1-il-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

A una solución del éster metílico del ácido 2-[3-(4-oxo-7-pirrol-1-il-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-fenil]-oxazol-4-carboxílico (ejemplo 25) (88 mg, 0,2
10 mmoles) en THF (1,5 ml) se añadieron sucesivamente MeOH (0,012 ml) y borohidruro de litio (6,5 mg, 0,3mmoles). La mezcla se agitó a 40°C durante 1 hora y a continuación se repartió entre EtOAc y HCl 1N. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó al vacío. El residuo se
15 cromatografió sobre sílica gel empleando EtOAc/hexano (1:2) como eluyentes para dar el compuesto del título (24 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro.

EM (ISP) 399,4 [(M+H)⁺]; PF 240-242°C.

Ejemplo 27

20 Amida del ácido 2-[3-(4-oxo-7-pirrol-1-il-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-fenil]-oxazol-4-carboxílico

Una suspensión del éster metílico del ácido 2-[3-(4-oxo-7-pirrol-1-il-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-fenil]-oxazol-4-carboxílico (ejemplo 25) (44 mg) en
25 solución 5N (3 ml) de NH₃ en MeOH se agitó a 20°C durante 3 días. El material insoluble se separó por filtración y la solución se evaporó al vacío. El residuo se trituroó con

186
177

EtOAc para dar el compuesto del título (22 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro.

EM (ISP) 412,2 [(M+H)⁺]; PF 232-234°C.

Ejemplo 28

5 Ester etílico del ácido 4-[3-(4-oxo-7-pirrol-1-il-4, 5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-fenil]-tiazol-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butílico del ácido (2-amino-4-pirrol-1-il-fenil)-
10 carbámico (ejemplo J2) (1,9 g) y el éster etílico del ácido 5-[3-(2,2-dimetil-6-oxo-6H-[1,3]dioxin-4-il)-fenil]-tiazol-2-carboxílico (ejemplo L8) (2,5 g) de acuerdo con el procedimiento general M. El material obtenido se desprotegió y se cicló mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de
15 acuerdo con el procedimiento general N. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (0,85 g).

EM (ISP) 457,2 [(M+H)⁺]; PF 213-215°C.

Ejemplo 29

20 4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-8-pirrol-1-il-1, 3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butílico del ácido (2-amino-4-pirrol-1-il-fenil)-
carbámico (ejemplo J2) (191 mg) y éster terc.-butílico del
25 ácido 3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propiónico (ejemplo K4) (211 mg) de acuerdo con el procedimiento general M. El material obtenido se desprotegió y se cicló mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de acuerdo con el

procedimiento general N. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (92 mg).

EM (ISP) 383,2 [(M+H)⁺]; PF 248-250°C.

Ejemplo 30

5 Amida del ácido 4-[3-(4-oxo-7-pirrol-1-il-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-fenil]-tiazol-2-carboxílico

Una muestra del éster etílico del ácido 4-[3-(4-oxo-7-pirrol-1-il-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-fenil]-tiazol-2-carboxílico (ejemplo 28) (0,07 g) se hizo reaccionar con amoníaco de una manera análoga e al procedimiento descrito en el ejemplo 27 para dar el compuesto del título (0,05 g) en forma de un sólido de color amarillo claro.

15 EM (ISP) 428,4 [(M+H)⁺]; PF 267-269°C.

Ejemplo 31

bis-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-[3-(4-oxo-7-pirrol-1-il-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-fenil]-oxazol-4-carboxílico

20 Una solución del éster metílico del ácido 2-[3-(4-oxo-7-pirrol-1-il-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-fenil]-oxazol-4-carboxílico (ejemplo 25) (88 mg) en 2-(2-hidroxi-etilamino-etanol (2 ml) se agitó a 50°C durante 6 horas. La mezcla se repartió entre H₂O y EtOAc. La capa orgánica se secó y se evaporó al vacío, y el residuo se trituroó con EtOAc para dar el compuesto del título (32 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro.

25 EM (ISP) 500,4 [(M+H)⁺].

Ejemplo 32

(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 4-[3-(4-oxo-7-pirrol-1-il-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-fenil]-tiazol-2-carboxílico

5 Una muestra del éster etílico del ácido 4-[3-(4-oxo-7-pirrol-1-il-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-fenil]-tiazol-2-carboxílico (ejemplo 28) (0,26 g) se hizo reaccionar con 2-amino-etanol de una manera análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 34 para dar el com-
10 puesto del título (0,07 g) en forma de un sólido de color amarillo claro.

EM (ISP) 472,3 [(M+H)⁺]; PF 236-238°C.

Ejemplo 33

4-[3-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-fenil]-8-pirrol-1-il-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

15 Una muestra del éster etílico del ácido 4-[3-(4-oxo-7-pirrol-1-il-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-fenil]-tiazol-2-carboxílico (ejemplo 28) (0,14 g) se hizo reaccionar con dihidro-bis(2-metoxietoxi)aluminato de so-
20 dio de manera análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 20 para dar el compuesto del título (0,03 g) en forma de un sólido de color blancuzco.

EM (ISP) 415,2 [(M+H)⁺]; PF 185-190°C (descomp.).

Ejemplo 34

25 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 2-[3-(4-oxo-7-pirrol-1-il-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-fenil]-oxazol-4-carboxílico

Una solución del éster metílico del ácido 2-[3-(4-

oxo-7-pirrol-1-il-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-fenil]-oxazol-4-carboxílico (ejemplo 25) (88 mg) en 2-amino-etanol (2 ml) se agitó a 50°C durante 2 horas. La mezcla se repartió entre EtOAc y H₂O, la capa orgánica se
5 secó y se evaporó al vacío. El residuo se cromatografió sobre silica gel empleando EtOAc/hexano (1:1) como eluyente y el producto purificado se trituró con Et₂O para dar el compuesto del título (20 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro.

10 EM (ISP) 456,4 [(M+H)⁺]; PF 242-244°C.

Ejemplo 35

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

Una mezcla de 4-[3-(4-(clorometil)-tiazol-2-il)-fe-
15 nil]-8-pirrol-1-il-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona [preparada como sigue: Una mezcla de 3-(4-oxo-7-pirrol-1-il-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-tiobenzamida [preparada a partir de 3-(4-oxo-7-pirrol-1-il-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-benzonitrilo (ejemplo 4)
20 como se ha descrito en el ejemplo 19 (144 mg), 1,3-dicloro-2-propanona (76 mg) y bicarbonato de sodio (50 mg) en 1,4-dioxano (3 ml) se calentó a 60°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 20°C y se diluyó con H₂O (20 ml). El precipitado se recogió y se secó para dar la
25 4-[3-(4-(clorometil)-tiazol-2-il)-fenil]-8-pirrol-1-il-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (154 mg) en forma de un sólido de color pardo claro. EM (ISP) 427,4 [(M+H)⁺].} (88 mg, 0,2 mmoles) y yoduro de potasio (10 mg,

0,06 mmoles) en una solución al 33% de dimetilamina en metanol (1 ml, 5,5 ml) se calentó a 40°C durante 2 horas. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se cromatografió sobre sílica gel empleando EtOAc/acetona (1:1) como eluyente para dar el compuesto del título (31 mg) en forma de un sólido de color pardo ligero.

EM (ISP) 442,2 [(M+H)⁺].

Ejemplo 36

4-[3-(4-morfolin-4-ilmetil-tiazol-2-il)-fenil]-8-pirrol-1-il-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

Una mezcla de 4-[3-(4-(clorometil)-tiazol-2-il)-fenil]-8-pirrol-1-il-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (ver ejemplo 35) (65 mg, 0,15 mmoles), morfolina (0,11 ml, 1,2 mmoles) y yoduro de potasio (5 mg, 0,03 mmoles) en metanol (1 ml) se calentó a 40°C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con H₂O y el precipitado formado se recogió por filtración y se cromatografió sobre sílica gel empleando EtOAc/metanol (10:1) como eluyente para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro.

EM (ISP) 484,3 [(M+H)⁺].

Ejemplo 37

[4-(3-imidazol-1-il-fenil)-8-yodo-3-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-il]-acetonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butílico del ácido {5-cianometil-2-[3-(3-imidazol-1-il-fenil)-3-oxo-propionilamino]-4-yodo-fenil}-carbámico (ejemplo M21) (520 mg, 0,89 mmoles) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de acuerdo con el procedimiento general

N. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color rosa claro (297 mg).

EM (EI) 467 (M^+); PF 243-245°C.

Ejemplo 38

5 4-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-7-morfolin-4-il-8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butilico del ácido (2-[3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino]-5-morfolin-4-il-4-tri-
10 fluormetil-fenil)-carbámico (ejemplo M22) (100 mg, 0,17 mmoles), mediante tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blancuzco (32 mg).

15 EM (ISP) 470 [$(M+H)^+$]; PF 211°C.

Ejemplo 39

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

20 El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butilico del ácido (RS)-[5-morfolin-4-il-2-(3-oxo-3-{3-[3-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-5-il]-fenil}-propionilamino)-4-trifluormetil-fenil]-carbámico
(ejemplo M23) (57 mg, 0,08 mmoles) mediante tratamiento
25 con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blancuzco (11 mg).

EM (ISP) 487 [$(M+H)^+$]; PF 196°C.

Ejemplo 40

4-[3-(5-dimetilaminometil-[1,2,3]triazol-1-il)-fe-
nil]-7-morfolin-4-il-8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b]
[1,4]diazepin-2-ona

- 5 El compuesto del título se preparó a partir del éster
terc.-butilico del ácido (2-[3-[3-(5-dimetilaminometil-[1,
2,3]triazol-1-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino)-5-morfolin-
4-il-4-trifluormetil-fenil)-carbámico (ejemplo M24) (138
mg, 0,218 mmoles) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂
10 de acuerdo con el procedimiento general N. El producto se
obtuvo en forma de un sólido de color beige (37 mg).

EM (ISP) 514 [(M+H)⁺]; PF 180°C.

Ejemplo 41

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

- El compuesto del título se preparó a partir del éster
terc.-butilico del ácido (2-[3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-
fenil]-3-oxo-propionilamino)-5-tiomorfolin-4-il-4-trifluor-
20 metil-fenil)-carbámico (ejemplo M25) (310 mg, 0,5 mmoles)
mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de acuerdo con el
procedimiento general N. El producto se obtuvo en forma de
un sólido de color amarillo (80 mg).

EM (ISP) 487,2 [(M+H)⁺]; PF 230-233°C.

- 25 Ejemplo 42

4-(4-oxo-8-tiomorfolin-4-il-7-trifluormetil-4,5-dihi-
dro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-piridin-2-carbonitrilo.

El compuesto del título se preparó a partir del éster

terc.-butilico del ácido {2-[3-(2-ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propionilamino]-5-tiomorfolin-4-il-4-trifluormetil-fenil}-carbámico (ejemplo M26) (265 mg, 0,5 mmoles) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de acuerdo con el
5 procedimiento general N. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (111 mg).

EM (EI) 431,1 (M⁺); PF 195-199°C.

Ejemplo 43

7-(1,1-dioxo-1]6-tiomorfolin-4-il)-4-[3-(5-hidroxime-
10 til-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butilico del ácido (RS)-[5-(1,1-dioxo-1]6-tiomorfolin-4-il)-2-(3-oxo-3-(3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-
15 [1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-propionilamino)-4-trifluormetil-fenil]-carbámico (ejemplo M27) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de acuerdo con el procedimiento general N. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (115 mg).

20 EM (ISP) 535,2 [(M+H)⁺]; PF 216°C (descomp.).

Ejemplo 44

4-(8-metoxi-4-oxo-7-trifluormetil-4,5-dihidro-3H-ben-
zo[b][1,4]diazepin-2-il)-piridin-2-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir del
25 éster terc.-butilico del ácido {2-[3-(2-ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propionilamino]-5-metoxi-4-trifluormetil-fenil}-carbámico (ejemplo M28) (293 mg, 0,61 mmoles) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de acuerdo con el procedi-

miento general N. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (180 mg).

EM (EI) 360 (M^+); PF 227°C.

Ejemplo 45

5 7-metoxi-4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-8-trifluormetil-1,3-dihidrobenczo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butílico del ácido (5-metoxi-2-{3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluormetil-fenil)-carbámico (ejemplo M29) (254 mg, 0,48 mmoles) mediante tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blancuzco (96 mg).

EM (ISP) 416 [$(M+H)^+$]; PF 225°C.

15 Ejemplo 46

4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-7-metoxi-8-trifluormetil-1,3-dihidro-benczo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butílico del ácido (RS)-[5-metoxi-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-4-trifluormetil-fenil]-carbámico (ejemplo M30) (404 mg, 0,64 mmoles) mediante tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (134 mg).

EM (ISP) 432 [$(M+H)^+$]; PF 225°C.

Ejemplo 47

7-metoxi-4-[3-(5-pirrolidin-1-ilmetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

- 5 El compuesto del título se preparó a partir de la 4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-7-metoxi-8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (ejemplo 46) (86 mg, 0,2 mmoles) mediante tratamiento con SOCl₂ (0,044 ml, 0,6 mmoles) en CH₂Cl₂ (2 ml) desde 23°C
- 10 hasta la temperatura de reflujo durante 15 minutos, seguido por evaporación hasta sequedad. El cloruro crudo se disolvió en DMF (2 ml) y se agitó con una cantidad catalítica de NaI y pirrolidina (0,17 ml, 2,0 mmoles) a 23°C hasta que la CCF indicó que la conversión del cloruro era completa.
- 15 La mezcla de reacción se disolvió en EtOAc, se lavó con agua y sal muera, se secó con Na₂SO₄. La eliminación del disolvente al vacío dejó un semisólido de color amarillo, el cual se purificó mediante cromatografía de columna sobre silica gel. El producto se obtuvo en forma de un sólido
- 20 lido de color amarillo (47 mg).

EM (ISP) 485 [(M+H)⁺]; PF 215°C.

Ejemplo 48

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

- 25 El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butilico del ácido (RS)-[5-morfolin-4-il-2-(3-oxo-3-[3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-isoxazol-3-il]-fe-

196
137

nil}-propionilamino)-4-trifluormetil-fenil]-carbámico
(ejemplo M31) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de
acuerdo con el procedimiento general N. El producto se ob-
tuvo en forma de un sólido de color blanco (386 mg).

5 EM (ISP) 467,3 [(M+H)⁺]; PF 237-238°C.

Ejemplo 49

7-morfolin-4-il-4-(3-pirazol-1-il-fenil)-8-trifluor-
metil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir del éster
10 terc.-butílico del ácido {5-morfolin-4-il-2-[3-oxo-3-(3-
pirazol-1-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluormetil-fe-
nil}-carbámico (ejemplo M32) (322 mg, 0,56 mmoles) median-
te tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de acuerdo con el proce-
dimiento general N. El producto se obtuvo en forma de un
15 sólido de color blancuzco (146 mg).

EM (ISP) 456 [(M+H)⁺]; PF 166°C.

Ejemplo 50

7-morfolin-4-il-4-(3-[1,2,4]triazol-4-il-fenil)-8-
trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

20 El compuesto del título se preparó a partir del éster
terc.-butílico del ácido {5-morfolin-4-il-2-[3-oxo-3-(3-
[1,2,4]triazol-4-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorme-
til-fenil}-carbámico (ejemplo M33) (360 mg, 0,627 mmoles)
mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de acuerdo con el
25 procedimiento general N. El producto se obtuvo en forma de
un sólido de color amarilló (176 mg).

EM (ISP) 457,4 [(M+H)⁺]; PF 233-236°C.

291
188

Ejemplo 51

7-fluor-4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fe-
nil]-8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-
ona

5 El compuesto del título se preparó a partir del éster
terc.-butílico del ácido (RS)-[5-fluor-2-(3-oxo-3-{3-[5-
(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fe-
nil}-propionilamino)-4-trifluormetil-fenil]-carbámico
(ejemplo M34) (489 mg, 0,787 mmoles) mediante tratamiento
10 con TFA en CH₂Cl₂ de acuerdo con el procedimiento general
N. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color
amarillo claro (87 mg).

EM (ISN) 418,1 [(M-H)⁻]; PF 197-199°C.

Ejemplo 52

15 7-etoxi-4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fe-
nil]-8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-
ona

El compuesto del título se preparó a partir del éster
terc.-butílico del ácido (RS)-[5-etoxi-2-(3-oxo-3-{3-[5-
20 (tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fe-
nil}-propionilamino)-4-trifluormetil-fenil]-carbámico
(ejemplo M35) (876 mg, 1,35 mmoles) mediante tratamiento
con TFA en CH₂Cl₂ de acuerdo con el procedimiento general
N. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color
25 amarillo (360 mg).

EM (ISP) 446 [(M+H)⁺]; PF 214°C.

Ejemplo 53

4-(8-etoxi-4-oxo-7-trifluormetil-4,5-dihidro-3H-benzo

[b][1,4]diazepin-2-il)-piridin-2-carbonitrilo,

El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butilico del ácido (2-[3-(2-ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propionilamino]-5-etoxi-4-trifluormetil-fenil)-carbá-
mico (ejemplo M36) (133 mg, 0,27 mmoles) mediante trata-
miento con TFA en CH₂Cl₂ de acuerdo con el procedimiento
general N. El producto se obtuvo en forma de un sólido de
color blancuzco (28 mg).

EM (ISN) 373 [(M-H)⁻]; PF 233°C.

10

Ejemplo 544-[3-(5-ciclopropilaminometil-[1,2,3]triazol-1-il)-
fenil]-7-etoxi-8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]
diazepin-2-ona,

El compuesto del título se preparó a partir de la
7-etoxi-4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-
8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona
(ejemplo 52) (134 mg, 0,3 mmoles) mediante tratamiento con
SOCl₂ (3 eq.) y ciclopropilamina (10 eq.) como se ha des-
crito en el ejemplo 47. El producto se obtuvo en forma de
un sólido de color amarillo (55 mg).

EM (ISN) 483 [(M-H)⁻]; PF 80°C.

Ejemplo 557-etoxi-4-(3-(5-[(2,2,2-trifluor-etilamino)-metil]-
[1,2,3]triazol-1-il)-fenil)-8-trifluormetil-1,3-dihidro-
benzo [b][1,4]diazepin-2-ona

25

El compuesto del título se preparó a partir de la
7-etoxi-4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-
8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

(ejemplo 52) (134 mg, 0,3 mmoles) mediante tratamiento con SOCl_2 (3 eq.) y 2,2,2-trifluoretilamina (20 eq.) como se ha descrito en el ejemplo 47. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blancuzco (57 mg).

5 EM (ISP) 527 [(M+H)⁺]; PF 135°C.

Ejemplo 56

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

El compuesto del título se preparó a partir del éster
10 terc.-butílico del ácido {5-etoxi-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]
triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluormetil-fe-
nil}-carbámico (ejemplo M37) (203 mg, 0,38 mmoles) median-
te tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el proce-
dimiento general N. El producto se obtuvo en forma de un
15 sólido de color blancuzco (148 mg).

EM (ISP) 416 [(M+H)⁺]; PF 215°C.

Ejemplo 57

7-metoxi-4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-8-trifluor-
metil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

20 El compuesto del título se preparó a partir del éster
terc.-butílico del ácido {5-metoxi-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]-
triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluormetil-fe-
nil}-carbámico (ejemplo M38) (394 mg, 0,758 mmoles) me-
diante tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el
25 procedimiento general N. El producto se obtuvo en forma de
un sólido de color pardo claro (169 mg).

EM (ISN) 400,3 [(M-H)⁻].

Ejemplo 58

4-(8-metil-4-oxo-7-trifluormetil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-piridin-2-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir del éster
5 terc.-butílico del ácido (2-[3-(2-ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propionilamino]-5-metil-4-trifluormetil-fenil)-carbámico (ejemplo M39) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de acuerdo con el procedimiento general N. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (113
10 mg).

EM (ISN) 343,0 [(M-H)⁻]; PF 235°C.

Ejemplo 59

2-(3-ciano-fenil)-8-morfolin-4-il-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-7-carbonitrilo

15 El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butílico del ácido (5-ciano-2-[3-(3-ciano-fenil)-3-oxo-propionilamino]-4-morfolin-4-il-fenil)-carbámico (ejemplo M40) (0,28 g, 0,57 mmoles) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de acuerdo con el procedimiento general N. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color
20 amarillo (130 mg, 61%).

EM (ISP) 372,2 [(M+H)⁺]; PF 259°C.

Ejemplo 60

2-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-8-morfolin-4-il-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-7-carbonitrilo

25

El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butílico del ácido (RS)-[4-ciano-5-morfolin-4-il-2-

(3-oxo-3-(3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil)-propionilamino)-fenil]-carbámico (ejemplo M41) (0,36 g, 0,56 mmoles) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de acuerdo con el procedimiento general N.

5 El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (152 mg, 61%).

EM (ISP) 444,3 [(M+H)⁺]; PF 180°C.

Ejemplo 61

10 2-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-8-morfolin-4-il-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-7-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butilico del ácido (4-ciano-2-{3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-morfolin-4-il-fenil)-carbámico (ejemplo M42) (0,39 g, 0,71 mmoles) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de acuerdo con el procedimiento general N. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (215 mg, 70%).

EM (ISP) 428,5 [(M+H)⁺]; PF 252°C.

Ejemplo 62

20 2-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-4-oxo-8-tiomorfolin-4-il-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-7-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butilico del ácido (4-ciano-2-{3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-morfolin-4-il-fenil)-carbámico (ejemplo M 42) (0,43 g, 0,77 mmoles) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de acuerdo con el procedimiento general N. El producto se obtuvo en forma de

un sólido de color amarillo claro (280 mg, 82%).

EM (ISP) 444,3 [(M+H)⁺]; PF 245°C.

Ejemplo 63

7-cloro-4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fe-
5 nil]-8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-
ona

El compuesto del título se preparó a partir del éster
terc.-butilico del ácido (RS)-[5-cloro-2-(3-oxo-3-{3-[5-
(tetrahidropiran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fe-
10 nil}-propionilamino)-4-trifluormetil-fenil]-carbámico
(ejemplo M44) (0,79 g, 1,24 mmoles) mediante tratamiento
con TFA en CH₂Cl₂ de acuerdo con el procedimiento general
N. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color
blancuzco (350 mg, 65%).

15 EM (ISP) 436,4 [(M+H)⁺]; PF 198°C.

Ejemplo 64

7-cloro-4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,4]triazol-1-il)-fe-
nil]-8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-
ona

20 El compuesto del título se preparó a partir del éster
terc.-butilico del ácido (RS)-[5-cloro-2-(3-oxo-3-{3-[5-
(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,4]triazol-1-il]-fe-
nil}-propionilamino)-4-trifluormetil-fenil]-carbámico
(ejemplo M55) (0,78 g, 1,22 mmoles) mediante tratamiento
25 con TFA en CH₂Cl₂ de acuerdo con el procedimiento general
N. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color
pardo claro (370 mg, 70%).

EM (ISP) 436,4 [(M+H)⁺]; PF 212°C.

Ejemplo 65

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

El compuesto del título se preparó a partir del
5 éster terc.-butilico del ácido (5-cloro-2-{3-[3-(3-metil-
isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorme-
til-fenil)-carbámico (ejemplo M45) (0,20 g, 0,37 mmoles)
mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de acuerdo con el
procedimiento general N. El producto se obtuvo en forma de
10 un sólido de color blancuzco (131 mg, 84%).

EM (ISP) 418,1 [(M-H)⁻]; PF 252°C.

Ejemplo 66

7-cloro-4-[3-(5-ciclopropilaminometil-[1,2,4]triazol-
1-il)-fenil]-8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]di-
15 azepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de la 7-
cloro-4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-8-
trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona
(ejemplo 63) (218 mg, 0,50 mmoles) mediante reacción con
20 cloruro de tionilo en diclorometano y subsiguiente trata-
miento del cloruro correspondiente con ciclopropilamina en
DMF como se ha descrito en el ejemplo 47. El producto se
obtuvo en forma de un sólido de color blancuzco (135 mg,
57%).

25 EM (ISP) 475,3 [(M+H)⁺]; PF 191°C.

Ejemplo 67

7-cloro-4-[3-(5-ciclopropilaminometil-[1,2,3]triazol-
1-il)-fenil]-8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]di-

azepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de la 7-cloro-4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona
5 (ejemplo 63) (218 mg, 0,50 mmoles) mediante reacción con cloruro de tionilo en diclorometano y subsiguiente tratamiento del cloruro correspondiente con ciclopropilamina en DMF como se ha descrito en el ejemplo 47. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (130
10 mg, 55%).

EM (ISP) 475,3 [(M+H)⁺]; PF 206°C.

Ejemplo 68

4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-7-metil-8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-
15 ona

El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butílico del ácido (RS)-[5-metil-2-(3-oxo-3-{3-[5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-propionilamino)-4-trifluormetil-fenil]-carbámico
20 (ejemplo M46) (0,90 g, 1,46 mmoles) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de acuerdo con el procedimiento general N. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blancuzco (400 mg, 66%).

EM (ISP) 416,4 [(M+H)⁺]; PF 215°C.

25 Ejemplo 69

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

Preparado a partir de la 4-[3-(5-hidroximetil-[1,2,3] triazol-1-il)-fenil]-7-metil-8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (ejemplo 68) (208 mg, 0,50 mmoles) mediante reacción con cloruro de tionilo en diclorometano y subsiguiente tratamiento del cloruro correspondiente con ciclopropilamina en DMF de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 47. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (155 mg, 68%).

EM (ISP) 455,3 [(M+H)⁺]; PF 181°C.

10

Ejemplo 70

7-metil-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 del éster terc.-butílico del ácido (5-metil-2-[3-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino]-4-trifluormetil-fenil)-carbámico (ejemplo M47) (0,23 g, 0,44 mmoles) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de acuerdo con el procedimiento general N. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blancuzco (157 mg, 88%).

20

EM (ISP) 398,1 [(M-H)⁻]; PF 240°C.

Ejemplo 71

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

El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butílico del ácido (5-cloro-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluormetil-fenil)-carbámico (ejemplo M48) (0,35 g 0,67 mmoles) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de acuerdo con el procedimiento

25

general N. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (211 mg, 78%).

EM (ISP) 406,4 [(M+H)⁺]; PF 258°C.

Ejemplo 72

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

El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butilico del ácido {5-cloro-2-[3-(3-imidazol-1-il-fenil)-3-oxo-propionilamino]-4-trifluormetil-fenil}-carbá-
10 mico (ejemplo M49) (0,15 g, 0,29 mmoles) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de acuerdo con el procedimiento general N. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (55 mg, 47%).

EM (ISP) 405,4 [(M+H)⁺]; PF 225°C.

15 Ejemplo 73

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

El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butilico del ácido {5-cloro-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluormetil-fenil}-carbámico (ejemplo M50) (0,33 g, 0,63 mmoles) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de acuerdo con el procedimiento general N. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (152 mg, 60%).

25 EM (ISP) 406,4 [(M+H)⁺]; PF 219°C.

Ejemplo 74

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

El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butilico del ácido (5-metil-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,4] triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluormetil-fenil)-carbámico (ejemplo M51) (0,41 g, 0,81 mmoles) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de acuerdo con el procedimiento general N. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blancuzco (255 mg, 81%).

EM (ISP) 386,3 [(M+H)⁺]; PF 241°C.

Ejemplo 75

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

El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butilico del ácido (2-[3-(3-imidazol-1-il-fenil)-5-metil-3-oxo-propionilamino]-4-trifluormetil-fenil)-carbámico (ejemplo M52) (0,37 g, 0,74 mmoles) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de acuerdo con el procedimiento general N. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blancuzco (249 mg, 88%).

EM (ISP) 385,3 [(M+H)⁺]; PF 212°C.

20

Ejemplo 76

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

El compuesto del título se preparó a partir del éster terc.-butilico del ácido (5-metil-2-[3-oxo-3-(3-[1,2,4] triazol-1-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluormetil-fenil)-carbámico (ejemplo M53) (0,29 g, 0,58 mmoles) mediante tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de acuerdo con el procedimiento general N. El producto se obtuvo en forma de un

sólido de color blancuzco (143 mg, 64%).

EM (ISP) 386,3 [(M+H)⁺]; PF 237°C.

Ejemplo 77

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

El compuesto del título se preparó a partir del éster
terc.-butílico del ácido {5-metil-2-[3-oxo-3-(3-pirazol-1-
il-fenil)-propionilamino]-4-trifluormetil-fenil}-carbámi-
co (ejemplo M54) (0,36 g, 0,72 mmoles) mediante tratamien-
10 to con TFA en CH₂Cl₂ de acuerdo con el procedimiento gene-
ral N. El producto se obtuvo en forma de un sólido de co-
lor blanco (182 mg, 66%).

EM (ISP) 385,2 [(M+H)⁺]; PF 235°C.

Ejemplo 78

15 Ester 2-[3-(4-oxo-7-pirrol-1-il-4,5-dihidro-3H-benzo
[b][1,4]diazepin-2-il)-fenil]-oxazol-4-ilmetílico del áci-
do acético

a) 4-[3-(4-clorometil-oxazol-2-il)-fenil]-8-pirrol-1-
il-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

20 Una suspensión de 4-[3-(4-hidroximetil-oxazol-2-il)-
fenil]-8-pirrol-1-il-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-
ona (ejemplo 26) (1,0 g) en CH₂Cl₂ (15 ml) y cloruro de
tionilo (0,27 ml) se calentó con agitación a 40°C durante
0,5 horas y a continuación se enfrió en un baño de hielo.
25 El sólido se aisló por filtración y se lavó con CH₂Cl₂ ob-
teniéndose la 4-[3-(4-clorometil-oxazol-2-il)-fenil]-8-
pirrol-1-il-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (1,0
g) en forma de cristales de color amarillo.

b) Ester 2-[3-(4-oxo-7-pirrol-1-il-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-fenil]-oxazol-4-ilmetílico del ácido acético

Una mezcla de 4-[3-(4-clorometil-oxazol-2-il)-fenil]-8-pirrol-1-il-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (146 mg), AcOK (52 mg) y KI (6 mg) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se calentó a 100°C durante 0,5 horas. La mezcla se enfrió y se diluyó con H₂O. El precipitado formado se aisló por filtración y se purificó mediante cromatografía sobre silica gel empleando AcOEt/CH₂Cl₂ (2:1, v/v) como eluyente obteniéndose el compuesto del título (45 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

EM (ISP) 458,3 [(M+NH₄)⁺]; PF 206-207°C.

Ejemplo 79

15 4-[3-(4-metilaminometil-oxazol-2-il)-fenil]-8-pirrol-1-il-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

Una mezcla de 4-[3-(4-clorometil-oxazol-2-il)-fenil]-8-pirrol-1-il-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (ejemplo 78a) (125 mg) y yoduro de potasio (5 mg) en una solución 8M de metilamina en etanol (1,5 ml), se agitó a 20°C durante 16 horas. Se añadió H₂O (20 ml) y el precipitado se recogió por filtración y se purificó mediante cromatografía sobre silica gel empleando MeOH como eluyente. El producto se agitó con MeOH acuoso al 20% (10 ml), se ajustó el pH de la mezcla a 11 mediante la adición de solución 1N de NaOH, y el sólido se aisló por filtración obteniéndose el compuesto del título (54 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

EM (ISP) 412,3 [(M+H)⁺]; PF 182-183°C.

Ejemplo 80

4-[3-(4-dimetilaminometil-oxazol-2-il)-fenil]-8-pirrol-1-il-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

5 Una mezcla de 4-[3-(4-clorometil-oxazol-2-il)-fenil]-8-pirrol-1-il-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (ejemplo 78a) (125 mg) y KI (5 mg) en una solución 5,6 M de dimetilamina en EtOH (1,5 ml), se agitó a 20°C durante 16 horas. Se añadió H₂O (20 ml) y el precipitado se reco-
10 gió por filtración y se purificó mediante cromatografía sobre sílica gel empleando MeOH como eluyente. El producto se agitó con MeOH acuoso al 20% (10 ml), se ajustó el pH de la mezcla a 11 mediante la adición de solución 1N de NaOH, y el sólido se aisló por filtración obteniéndose el
15 compuesto del título (50 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

EM (ISP) 426,5 [(M+H)⁺]; PF 172-175°C.

Ejemplo 81

4-[3-(4-morfolin-4-ilmetil-oxazol-2-il)-fenil]-8-pirrol-1-il-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

20 Una mezcla de 4-[3-(4-clorometil-oxazol-2-il)-fenil]-8-pirrol-1-il-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (ejemplo 78a) (125 mg), morfolina (0,25 ml) y KI (5 mg) en EtOH (1 ml), se agitó a 60°C durante 2 horas en H₂O (20
25 ml), se añadió a la solución enfriada y el precipitado se recogió por filtración y se purificó mediante cromatografía sobre sílica gel empleando MeOH como eluyente. El producto se agitó con MeOH acuoso al 20% (10 ml), se ajustó

el pH de la mezcla a 11 mediante la adición de solución 1N de NaOH, y el sólido se aisló a continuación por filtración obteniéndose el compuesto del título (60 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

5 EM (ISP) 468,3 [(M+H)⁺]; PF 166-167°C.

Ejemplo 82

4-(4-oxo-7-pirrol-1-il-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]-
diazepin-2-il)-piridín-2-carbonitrilo

Una mezcla del éster terc.-butilico del ácido (2-amino-4-pirrol-1-il-fenil)-carbámico (ejemplo J2) (0,14 g) y éster terc.-butilico del ácido 3-(2-ciano-piridin-4-il)-3-oxo-propiónico (ejemplo K3) (0,14 g) en tolueno (1,5 ml), se calentó a 100°C durante 4 horas, con lo que se formó un fino precipitado. La mezcla se enfrió y el precipitado se
10 aisló por filtración. Una solución de este sólido en CH₂Cl₂ (2,5 ml) y TFA (2,5 ml) se agitó durante 0,5 horas a 20°C y a continuación, se evaporó al vacío. El aceite residual se disolvió en AcOEt y la solución se lavó con solución saturada de Na₂CO₃ y con sal muera, se secó con
15 Na₂SO₄ y se evaporó al vacío. El residuo sólido se trituroó con CH₂Cl₂ obteniéndose el compuesto del título (0,06 g) en forma de cristales de color amarillo claro.

EM (ISN) 325,8 [(M-H)⁻]; PF 243-244°C.

Ejemplo 83

25 7-metil-4-[3-(5-metil-oxazol-4-il)-fenil]-8-trifluor-
metil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

Una mezcla de éster terc.-butilico del ácido (2-amino-5-metil-4-trifluormetil-fenil)-carbámico (ejemplo J15)

(0,145 g) y éster terc.-butílico del ácido 3-oxo-[3-[(5-metil-oxazol-4-il)-fenil]-propiónico (ejemplo K17) (0,26 g) en tolueno (1,5 ml) se calentó a 100°C durante 8 horas. La mezcla se enfrió y se evaporó al vacío. Una solución
5 del residuo en una mezcla de CH₂Cl₂ (2,5 ml) y TFA (2,5 ml) se agitó durante 0,5 horas a 20°C. La mezcla se evaporó al vacío, el aceite residual se disolvió en AcOEt y la solución se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó al vacío. El resi-
10 duo sólido se cristalizó con CH₂Cl₂ obteniéndose el compuesto del título (0,12 g) en forma de cristales de color blanco.

EM (ISP) 444,0 [(M+H)⁺]; PF 241-242°C.

Ejemplo 84

15 4-[3-(2-hidroximetil-5-metil-tiazol-4-il)-fenil]-7-metil-8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

Una mezcla de éster terc.-butílico del ácido (2-amino-5-metil-4-trifluormetil-fenil)-carbámico (ejemplo J15)
20 (0,145 g) y éster terc.-butílico del ácido 3-[3-[5-metil-2-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-tiazol-4-il]-fenil]-3-oxo-propiónico (ejemplo K18) (0,18 g) en tolueno (1,5 ml) se calentó a 100°C durante 8 horas. La mezcla se enfrió y se evaporó al vacío. Una solución del residuo en una mez-
25 cla de CH₂Cl₂ (2,5 ml) y ácido trifluoracético (2,5 ml) se agitó durante 0,5 horas a 20°C. La mezcla se evaporó al vacío, el aceite residual se disolvió en AcOEt y la solución se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y con sal

201
204

muera, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó al vacío. El residuo se trituro con CH₂Cl₂ obteniéndose el compuesto del título (0,07 g) en forma de cristales de color blanco.

EM (ISN) 444,0 [(M-H)⁻]; PF 214-217°C.

5

Ejemplo 85

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

Una mezcla de éster terc.-butílico del ácido (2-amino-5-metil-4-trifluormetil-fenil)-carbámico (ejemplo J15) (0,145 g) y éster terc.-butílico del ácido 3-oxo-3-[3-[4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-tiazol-4-il]-fenil]-propiónico (ejemplo K19) (0,23 g) en tolueno (2 ml) se calentó a 100°C durante 5 horas. La mezcla se enfrió y se evaporó al vacío. Una solución del residuo en una mezcla de CH₂Cl₂ (2 ml) y TFA (2 ml) se agitó durante 0,5 horas a 20°C. La mezcla se evaporó al vacío, el aceite residual se disolvió en AcOEt y la solución se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y con sal muera, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó al vacío. El residuo se cristalizó con CH₂Cl₂/hexano obteniéndose el compuesto del título (0,04 g) en forma de cristales de color pardo claro.

EM (ISP) 430,0 [(M-H)⁻].

Ejemplo I

25 Se obtienen de una forma convencional, comprimidos de la siguiente composición:

	<u>mg/comprimido</u>
Ingrediente activo	100

208
205

	Lactosa en polvo	95
	Almidón blanco de maíz	35
	Polivinilpirrolidona	8
	Carboximetilalmidón de Na	10
5	Estearato de magnesio	<u>2</u>
	Peso del comprimido	250

Ejemplo II

Se obtienen de una forma convencional, comprimidos de la siguiente composición:

10		<u>mg/comprimido</u>
	Ingrediente activo	200
	Lactosa en polvo	100
	Almidón blanco de maíz	64
	Polivinilpirrolidona	12
15	Carboximetilalmidón de Na	20
	Estearato de magnesio	<u>4</u>
	Peso del comprimido	400

Ejemplo III

Se obtienen cápsulas de la siguiente composición:

20		<u>mg/cápsula</u>
	Ingrediente activo	50
	Lactosa cristalina	60
	Celulosa microcristalina	34
	Talco	5
25	Estearato de magnesio	<u>1</u>
	Peso de llenado de la cápsula	150

El ingrediente activo, con un tamaño de partícula adecuado, la lactosa cristalina y la celulosa microcristalina

-206
206

161

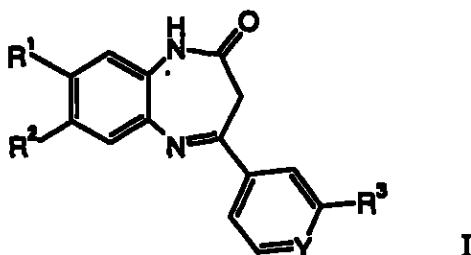
se mezclan homogéneamente entre sí, se tamizan y a continuación se añaden y mezclan con el talco y el estearato de magnesio. La mezcla final se introduce en las cápsulas de gelatina dura del tamaño adecuado.

5

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general

5



en donde

R¹ es ciano,

10

fluor-alquilo inferior,

alcoxilo inferior,

fluor-alcoxilo inferior

o es pirrol-1-ilo, el cual está sin substituir o substituido con uno a tres substituyentes seleccionados del

15

grupo formado por flúor, cloro, ciano, fenilo opcionalmente substituido con halógeno, -(CH₂)₁₋₄-hidroxilo,

fluor-alquilo inferior, alquilo inferior, -(CH₂)_n-alcoxilo inferior, -(CH₂)_n-C(O)O-R", -(CH₂)₁₋₄-NR'R", hidroxí-alcoxilo inferior, y -(CH₂)_n-CONR'R";

20

R² es hidrógeno, si R¹ es pirrol-1-ilo opcionalmente substituido, como se ha definido más arriba, o es halógeno,

hidroxilo,

alquilo inferior,

25

fluor-alquilo inferior,

alcoxilo inferior,

hidroximetilo,

hidroxietoxilo,

- alcoxilo inferior-(etoxilo)_n (n = 1 a 4),
- alcoximetilo inferior,
- cianometoxilo,
- morfolin-4-ilo,
- 5 tiomorfolin-4-ilo,
- 1-oxotiomorfolin-4-ilo,
- 1,1-dioxotiomorfolin-4-ilo,
- 4-oxo-piperidin-1-ilo,
- 4-alcoxi-piperidin-1-ilo,
- 10 4-hidroxi-piperidin-1-ilo,
- 4-hidroxi-etoxi-piperidin-1-ilo,
- 4-alquilo inferior-piperazin-1-ilo,
- alcoxicarbonilo,
- 2-dialquilamino-etilsulfanilo,
- 15 N,N-bis alquilamino inferior alquilo inferior,
- carbamoilmetilo,
- alquilsulfonilo,
- alcoxicarbonilo inferior-alquilo inferior,
- alquilcarboxi-alquilo inferior,
- 20 carboxi-alquilo inferior,
- alcoxicarbonilmetilsulfanilo,
- carboximetilsulfanilo,
- 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-ilo,
- carboxi-alcoxilo inferior,
- 25 ciano-alquilo inferior,
- 2,3-dihidroxi-alcoxilo inferior,
- carbamoilmetoxilo,
- 2-oxo-[1,3]-dioxolan-4-il-alcoxilo inferior,

312
209

- N-(2-hidroxi-alquilo inferior)-N-alquilamino inferior,
hidroxicarbamoil-alcoxilo inferior,
2,2-dimetil-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5c]-pirrol-5-ilo,
alcoxilo inferior-carbamoilo-alcoxilo inferior,
5 3R-hidroxi-pirrolidin-1-ilo,
3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-ilo,
2-oxo-oxazolidin-3-ilo,
alquilo inferior-carbamoilmetoxi, ó
aminocarbamoil-alcoxilo inferior;
10 Y es -CH= ó =N-;
R³ es halógeno,
alquilo inferior,
fluor-alquilo inferior,
alcoxilo inferior,
15 ciano,
-(CH₂)_n-C(O)-OR",
-(CH₂)_n-C(O)-NR'R",
o es un heterociclo aromático de cinco miembros opcio-
nalmente substituido, el cual puede estar substituido
20 con halógeno, fluor-alquilo inferior, fluor-alcoxilo
inferior, ciano, -(CH₂)_n-NR'R", -(CH₂)_n-C(O)-OR",
-(CH₂)_n-C(O)-NR'R", -(CH₂)_n-SO₂-NR'R", -(CH₂)_n-C(NH₂)=NR",
hidroxilo, alcoxilo inferior, alquiltio inferior, o con
alquilo inferior el cual está opcionalmente substituido
25 con fluor, hidroxilo, alcoxilo inferior, ciano o carba-
moiloxilo;
R' es hidrógeno,
alquilo inferior,

- cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,
fluor-alquilo inferior ó
2-alcoxilo inferior alquilo inferior;
R" es hidrógeno,
- 5 alquilo inferior,
cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,
fluor-alquilo inferior,
2-alcoxilo inferior alquilo inferior,
-(CH₂)₂₋₄-di-alquillamino inferior,
- 10 -(CH₂)₂₋₄-morfolinilo,
-(CH₂)₂₋₄-pirrolidinilo,
-(CH₂)₂₋₄-piperidinilo, ó
3-hidroxi-alquilo inferior;
n es 0, 1, 2, 3 ó 4;
- 15 y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables.
2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1,
en donde R¹ es trifluorometilo.
3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 2,
en donde R² es morfolino.
- 20 4. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 2
y 3, en donde los compuestos se seleccionan del grupo for-
mado por:
- 4-(8-morfolin-4-il-4-oxo-7-trifluormetil-4,5-dihidro-
3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-piridin-2-carbonitrilo,
- 25 4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-7-morfolin-4-il-
8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
4-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-7-morfolin-4-il-
8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

344
211

4-[3-(3-hidroximetil-isoxazol-5-il)-fenil]-7-morfo-
lin-4-il-8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona, y

4-[3-(5-hidroximetil-isoxazol-3-il)-fenil]-7-morfo-
5 lin-4-il-8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona.

5. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R² es tiomorfolino.

6. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 2 y
10 5, en donde los compuestos se seleccionan del grupo formado por:

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

15 4-(4-oxo-8-tiomorfolin-4-il-7-trifluormetil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-piridin-2-carbonitrilo.

7. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R² es alcóxido inferior.

8. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 2
20 y 7, en donde los compuestos se seleccionan del grupo formado por:

7-metoxi-4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-8-trifluormetil-1,3-dihidrobenczo[b][1,4]diazepin-2-ona,

7-metoxi-4-[3-(5-pirrolidin-1-ilmetil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

4-(8-etoxi-4-oxo-7-trifluormetil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-piridin-2-carbonitrilo,

4-[3-(5-ciclopropilaminometil-[1,2,3]triazol-1-il)-

fenil]-7-etoxi-8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]
diazepin-2-ona,

7-etoxi-4-(3-(5-[(2,2,2-trifluor-etilamino)-metil]-
[1,2,3]triazol-1-il)-fenil)-8-trifluormetil-1,3-dihidro-
5 benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

7-etoxi-4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-8-trifluor-
metil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona, y

7-metoxi-4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-8-trifluor-
metil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona.

10 9. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 2,
en donde R^2 es alquilo inferior o halógeno.

10. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 2
y 9, en donde los compuestos se seleccionan del grupo for-
mado por:

15 4-(8-metil-4-oxo-7-trifluormetil-4,5-dihidro-3H-ben-
zo[b][1,4]diazepin-2-il)-piridin-2-carbonitrilo,

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

7-cloro-4-[3-(5-ciclopropilaminometil-[1,2,3]triazol-
20 1-il)-fenil]-8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]di-
azepin-2-ona,

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

25 7-metil-4-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-8-tri-
fluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

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

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

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

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

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

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

4-[3-(2-hidroximetil-5-metil-tiazol-4-il)-fenil]-7-
metil-8-trifluormetil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-
ona, y

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

11. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1,
en donde R¹ es pirrol-1-ilo sin substituir.

12. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 11,
en donde R² es hidrógeno, halógeno, alcoxi-etoxilo infe-
20 rior o alcoxilo inferior.

13. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones
11 y 12, en donde los compuestos se seleccionan del grupo
formado por:

4-(3-yodo-fenil)-8-pirrol-1-il-1,3-dihidro-benzo[b]
25 [1,4]diazepin-2-ona,

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

4-[3-(4-hidroximetil-tiazol-2-il)-fenil]-8-pirrol-1-

11-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

8-pirrol-1-il-4-(3-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

4-(3-oxazol-2-il-fenil)-8-pirrol-1-il-1,3-dihidro-
5 benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

Ester etílico del ácido 5-[3-(4-oxo-7-pirrol-1-il-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-fenil]-oxazol-4-carboxílico,

4-[3-(4-hidroximetil-oxazol-2-il)-fenil]-8-pirrol-1-
10 il-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona, y

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

14. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ es pirrol-1-ilo substituido.

15 15. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 14, en donde R² es hidrógeno o alcoxilo inferior.

16. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 14 y 15, en donde los compuestos se seleccionan del grupo formado por:

20 4-(2-cloro-fenil)-1-[2-(3-ciano-fenil)-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-7-il]-1H-pirrol-3-carbonitrilo,

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

25 3-[7-(2-terc-butil-pirrol-1-il)-8-metoxi-4-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il]-benzonitrilo.

17. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ es ciano.

218
215

18. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^2 es morfolino o tiomorfolino.

19. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^3 es ciano o un heterociclo aromático de cinco miembros opcionalmente substituido. ?

20. Un medicamento que contiene uno o más compuestos de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, y excipientes farmacéuticamente aceptables.

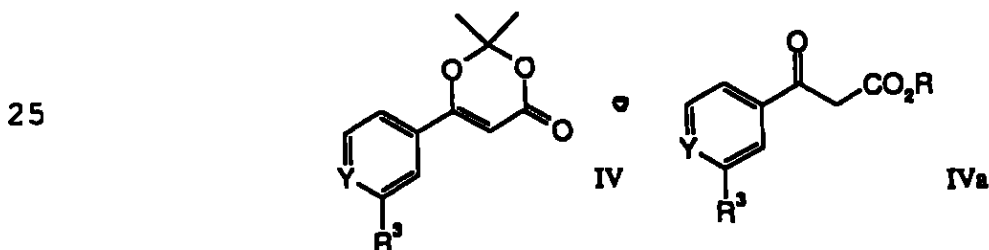
21. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 20, para el tratamiento o prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, incluyendo la psicosis, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos y déficits de memoria.

22. Un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I como se han definido en la reivindicación 1, el cual procedimiento comprende:

a) reacción de un compuesto de fórmula II



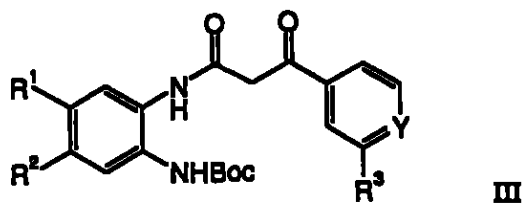
con un compuesto de fórmula IV ó IVa



en donde R es alquilo inferior, de preferencia etilo

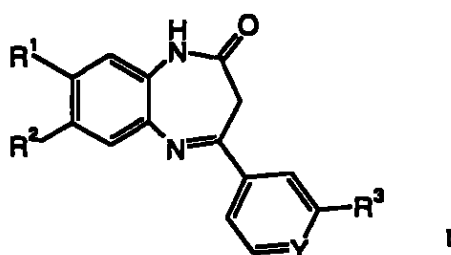
o terc-butilo, para dar un compuesto de fórmula III

5



el cual a continuación se somete a una desprotección del grupo amino y una ciclación, para obtener un compuesto de fórmula I

10

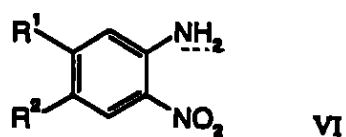


en donde R¹, R², R³ e Y son como se ha descrito más arriba, ó

15

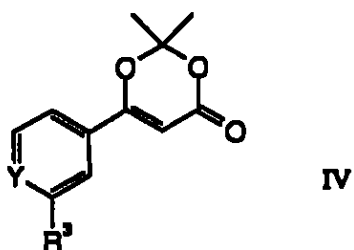
b) reacción de un compuesto de fórmula VI:

20



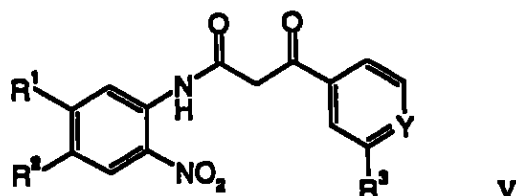
con un compuesto de fórmula IV

25



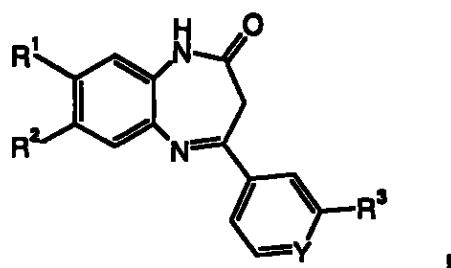
para obtener un compuesto de fórmula V

172



5 el cual a continuación se somete a una reducción del grupo nitro y una ciclación, para obtener un compuesto de fórmula I

10



en donde R¹, R², R³ e Y son como se ha descrito más arriba, y si se desea,

15 convirtiendo el compuesto obtenido en una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable.

23. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, siempre que esté preparado por un procedimiento como se ha reivindicado en la reivindicación 22, ó por un método equivalente.

24. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, para el tratamiento o prevención de enfermedades.

25 25. Uno o más compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 19, y/o una o más de sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables, útiles para la elaboración de medicamentos para el tratamiento o prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos incluyen-

221
218

do la psicosis, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer,
trastornos cognitivos y déficits de memoria.

5

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 03089463 00000000

Fecha (HDI) : 2003-10-07 16:36:19

Trámite : 011 PCT-PATENT 373 FASE MCI 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 321

rcio
CIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION ☒]

MODELO DE UTILIDAD []

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ♦ Descripción de la invención
Dibujos de ser estos pertinentes
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas

11
11
149
12

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 _____

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
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Extracto Publicaciones
Folios 223 y 224



225
220

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
JOSE ANTONIO LLORED A
Apoderado
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Oficio N° 09993

ASUNTO:	Radicación N°	03-89469
	Solicitud internacional	PCT/EP2002/03643
	Fecha inicio fase nacional	12/11/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 4 NOV. 2003.